

федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Дубровина Галина Михайловна

**Клинические и параклинические характеристики детей с  
синдромом Жильбера**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Ботвиньев О.К.

г. Москва - 2017 г.

## Оглавление

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Введение.....</b>                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Глава1. Современные представления о синдроме Жильбера.</b>             |           |
| <b>Сочетание синдрома Жильбера с различными заболеваниями</b>             |           |
| <b>(обзор литературы) .....</b>                                           | <b>12</b> |
| 1.1 Общие положения.....                                                  | 12        |
| 1.2 Наследование СЖ. Клиническое значение                                 |           |
| различных полиморфизмов гена UGT1A .....                                  | 14        |
| 1.3 Метаболизм билирубина и патогенез СЖ.....                             | 15        |
| 1.4 Клиническая картина.....                                              | 19        |
| 1.5 Лабораторная диагностика.....                                         | 21        |
| 1.6 Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика.....                | 23        |
| 1.7 Лечение .....                                                         | 25        |
| 1.8 Сочетание СЖ с различными патологическими состояниями.....            | 25        |
| 1.8.1 Патология органов пищеварения.....                                  | 26        |
| 1.8.2 СЖ в сочетании с заболеваниями других органов и систем.....         | 33        |
| <br><b>Глава2. Формирование групп пациентов, методы исследования.....</b> | <b>38</b> |
| <br><b>Глава3. Результаты и обсуждение.....</b>                           | <b>48</b> |
| Часть1. Клинические и параклинические характеристики                      |           |
| детей с СЖ.....                                                           | 48        |
| 3.1 Общая характеристика группы исследования.....                         | 48        |
| 3.1.1 Генотип детей с СЖ.....                                             | 49        |
| 3.1.2 Возраст установления диагноза; степень выраженности                 |           |
| желтухи в зависимости от возраста и пола.....                             | 51        |
| 3.1.2.1 Возраст детей с СЖ.....                                           | 51        |
| 3.1.2.2 Особенности обмена билирубина у детей с СЖ в                      |           |
| зависимости от возраста.....                                              | 51        |
| 3.1.2.3 Половой диморфизм у детей с СЖ.....                               | 56        |
| 3.1.2.4 Уровень билирубина у детей с СЖ в зависимости                     |           |
| от пола ребенка.....                                                      | 57        |
| 3.1.3 Особенности физического развития детей с                            |           |
| СЖ при рождении.....                                                      | 60        |
| 3.1.4 Особенности постнатального роста детей с СЖ.....                    | 61        |
| 3.1.5 Системная недифференцированная дисплазия соединительной             |           |
| ткани у детей с СЖ.....                                                   | 63        |

|                                                                                                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.1.6 Частота синдрома вегетативной дисфункции<br>у детей с СЖ.....                                        | 67         |
| 3.1.7 Уровень гемоглобина и эритроцитов у детей с СЖ.....                                                  | 68         |
| <b>Часть 2. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями ЖКТ и<br/>органов мочевой системы у детей.....</b> | <b>74</b>  |
| 3.2.1 Состояние ЖКТ у детей СЖ.....                                                                        | 74         |
| 3.2.1.1 Основная причина госпитализации<br>в отделение гастроэнтерологии.....                              | 74         |
| 3.2.1.2 Поражение верхних отделов ЖКТ у детей с СЖ.....                                                    | 76         |
| 3.2.1.3 Частота обнаружения Н. pylori у детей СЖ.....                                                      | 85         |
| 3.2.1.4 Состояние печени у детей с СЖ.....                                                                 | 86         |
| 3.2.1.5 Частота выявления билиарного сладжа<br>и желчекаменной болезни у детей с СЖ.....                   | 87         |
| 3.2.1.6 Признаки нарушения функции поджелудочной железы<br>у детей с СЖ.....                               | 90         |
| 3.2.1.7 Функция и анатомические особенности толстого<br>кишечника у детей с СЖ.....                        | 92         |
| 3.2.2 Сочетание СЖ с заболеваниями<br>органов мочевой системы у детей.....                                 | 94         |
| 3.2.2.1 Причины госпитализации детей с СЖ в<br>отделение нефрологии.....                                   | 94         |
| 3.2.2.2 Структура заболеваемости органов мочевой<br>системы у детей с СЖ.....                              | 95         |
| 3.2.2.3 Особенности экскреции оксалатов, уратов, кальция<br>у детей с СЖ.....                              | 96         |
| <b>Обсуждение результатов исследования.....</b>                                                            | <b>101</b> |
| <b>Заключение.....</b>                                                                                     | <b>113</b> |
| <b>Выводы.....</b>                                                                                         | <b>118</b> |
| <b>Практические рекомендации.....</b>                                                                      | <b>120</b> |
| <b>Список сокращений.....</b>                                                                              | <b>122</b> |
| <b>Список использованной литературы.....</b>                                                               | <b>123</b> |
| <b>Приложение.....</b>                                                                                     | <b>134</b> |

## Введение

### Актуальность темы исследования

Всего около 110 лет назад «семейная желтуха» была описана французскими терапевтом Августом Жильбером и педиатром Пьером Леребуле как отдельная нозология [1, 2]. Это заболевание длительное время считалось редким. Однако, в связи с широким внедрением во врачебную практику биохимического исследования плазмы крови, повышение билирубина за счет непрямой фракции без признаков поражения печени и гемолиза стали обнаруживать гораздо чаще [3].

Синдром Жильбера (СЖ) - это генетически обусловленная ферментопатия, связанная со снижением активности уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) в печени. Этот фермент отвечает за присоединение остатка глюкуроновой кислоты к непрямому билирубину, переводя его в прямой [4]. По данным ряда авторов, глюкуронилтрансфераза также присутствует и вне печени: в кишечнике, в почках, нервной системе. Таким образом, это может предрасполагать к развитию заболеваний печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов мочевой системы и других систем органов [5].

Непрямой билирубин, в свою очередь, является эндогенным токсином, что может повлиять на метаболические процессы в различных органах и тканях.

В настоящее время распространенность СЖ в европейской популяции считается высокой и составляет 0,5-10% [6-8]. Проявления синдрома чаще выявляют у мальчиков в подростковом возрасте. Нередко повышение непрямого билирубина без признаков гемолиза обнаруживают бессимптомно только по результатам биохимического анализа крови. Сталкиваясь в практической деятельности с сочетанием СЖ и другими заболеваниями, перед врачами различных специальностей встает вопрос: обычный ли это контингент пациентов, или они требуют к себе особого отношения [9, 10].

До сих пор фенотипические особенности детей с СЖ недостаточно изучены. Считается, что при СЖ снижаются адаптивные способности организма:

отмечается утомляемость, усиление симптомов заболевания при голодании, физической нагрузке, интеркуррентных заболеваниях, приеме некоторых лекарственных средств; часто встречается диспепсия. Также отмечен повышенный риск развития желчекаменной болезни. Это связывают с нарушением некоторых характеристик желчи, повышенным содержанием в ней непрямого билирубина и ухудшением ее реологических свойств.

### **Степень разработанности темы исследования**

Особенности детей с СЖ ранее комплексно не рассматривались. Некоторые исследователи отмечают, что среди пациентов с СЖ часто встречаются признаки системной недифференцированной дисплазия соединительной ткани [11, 12].

Существуют отдельные работы по сочетанию СЖ с различными заболеваниями. Доказана связь только между СЖ и желчекаменной болезнью. Для остальных патологических состояний достоверной связи либо не выявлено, либо сведения разноречивы.

Ранее не проводились исследования зависимости выраженности различных признаков от степени повышения билирубина в плазме крови.

В диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Шулятьева И.С. «Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени», 2005г., изучали клинику и разрабатывали более точные методы диагностики СЖ, соотношение фенотипа и генотипа среди взрослых пациентов с СЖ [13].

В диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Брагина А.И. «Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдромом Жильбера)», 1993г., рассматривали частоту сочетания СЖ с заболеваниями верхних отделов ЖКТ. Исследование проведено без использования группы сравнения (детей без СЖ) [14].

Гончарик И.И., Кравченко Ю.С. «Синдром Жильбера: патогенез и диагностика», 2001г, выявили более высокий уровень билирубина у мужчин, чем у женщин. У 20% обследованных из основной группы обнаружено нарушение поглотительной функции печени [15].

В работе Колотилиной А.И. «Сравнительная характеристика клинических и фенотипических признаков конъюгационной желтухи новорожденных и синдрома доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста», 2014 г., на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, были изучены некоторые фенотипические признаки детей с доброкачественной гипербилирубинемией (СЖ). Рассмотрено влияние лекарственных препаратов на глюкуронилтрансферазную систему печени детей с СЖ [16].

Strassburg C.P. в статье-обзоре «Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg?», 2010г, говорит о проблеме существования различных мутаций гена УГТ1А, одной из которых является мутация, характерная для СЖ. Сочетания различных мутаций данного гена приводят к повышению риска развития тех или иных заболеваний [3].

Таким образом, в настоящее время актуально изучение СЖ с точки зрения влияния данной ферментопатии на фенотип человека и вероятность возникновения сочетанной патологии различных систем органов. Настоящие проблемы недостаточно изучены как у взрослых, так и особенно у детей.

## **Цель исследования**

Выявление клинических и параклинических особенностей детей с синдромом Жильбера, а также частоты возникновения и структуры сочетанной патологии различных систем органов.

## **Задачи исследования**

1. Изучить зависимость степени повышения фракций билирубина от пола и возраста у детей с синдромом Жильбера.
2. Определить частоту различных вариантов гена UGT1A1 у детей с синдромом Жильбера.
3. Выявить особенности пренатального и постнатально роста детей с синдромом Жильбера.
4. Исследовать частоту недифференцированной дисплазии соединительной ткани и особенности вегетативного статуса детей с синдромом Жильбера в зависимости от степени повышения билирубина.
5. Оценить состояние различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.
6. Изучить структуру сочетанной патологии органов мочевой системы у детей с синдромом Жильбера

## **Научная новизна исследования**

Впервые на большом клиническом материале проанализирован фенотип детей с СЖ. Показан более высокий уровень общего и непрямого билирубина, начиная с подросткового возраста, преобладание мужского пола только в группе детей старше 11 лет, значимо более низкие цифры общего и непрямого билирубина у девочек с СЖ, чем у мальчиков. Выявлены особенности массоростовых показателей у детей с СЖ: при общем билирубине сыворотки крови

более 35 мкмоль/л дети чаще имеют рост выше среднего, массу нормальную или пониженную; при рождении дети с СЖ также имеют особенности внутриутробного развития: дети характеризуются преобладанием длины тела над массой. Выявлены особенности некоторых показателей гемограммы у мальчиков старше 12 лет с «высоким» билирубином: для них характерен повышенный уровень гемоглобина.

Определены особенности генотипа при манифестации СЖ в детском возрасте: у подростков с общим билирубином более 35 мкмоль/л преобладает мутация в регуляторном участке гена UGT1A1 – увеличение ТА повторов до 7 в гомозиготном состоянии – у 90% детей.

Впервые показано повышение частоты синдрома системной дисплазии соединительной ткани и синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу у детей с СЖ.

Выявлено, что у детей с СЖ чаще обнаруживается эрозивная форма ГЭРБ, тогда как повышения частоты эрозивно-язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке не отмечено.

Впервые изучена экскреция различных солей с мочой у детей с СЖ. Показано повышенное выделение с мочой оксалатов у детей старше 7 лет при общем билирубине выше 35 мкмоль/л.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучен фенотип детей с СЖ в зависимости от выраженности гипербилирубинемии. Знание фенотипа детей с СЖ позволит быстрее поставить правильный диагноз, прогнозировать возникновение сочетанной патологии других органов.

Выявлен основной генетический вариант синдрома Жильбера у детей.

Определены группы риска по эрозивному поражению пищевода, возникновению уrolитиаза, функциональных сердечно-сосудистых расстройств – дети с СЖ и общим билирубином выше 35 мкмоль/л.

Исходя из результатов проведенной работы, разработаны принципы ведения детей с СЖ.

Результаты данной работы используются в клинической практике различных отделений 9 Детской городской клинической больницы им. Г.Н. Сперанского.

### **Методология и методы исследования**

Данное клиническое исследование является ретроспективным, нерандомизированным.

При проведении исследования и изложения материалов были применены общенаучные методы, методы описательной статистики, метод сравнения. Было произведено описание особенностей детей СЖ и частота различной патологии в сравнении с детьми без СЖ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При СЖ у детей имеются особенности фенотипа. Отмечается, что непрямой и общий билирубин у подростков выше, чем у детей из младшей возрастной группы, причем у мальчиков он значимо выше, чем у девочек. Дети как при рождении, так и в старшем возрасте в среднем значимо выше своих сверстников, у них реже встречается избыточный вес. У подростков с «высоким» билирубином чаще встречаются признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу.

2. Основной генотип UGT1A1 при манифестации СЖ в детском возрасте - (ТА)<sup>7</sup> в гомозиготном состоянии.

3. У детей с СЖ при общем билирубине сыворотки крови более 35мкмоль/л чаще отмечаются эрозии слизистой пищевода при ГЭР, а также течение СЖ у детей старше 7 лет сопровождается оксалурией. Тогда как частота эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, поражения поджелудочной железы, нарушения

стула, обнаружения Н. рylogi не отличалась от группы сравнения.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач исследования. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе архивного материала, обследования больных в клинике. Автор выполнил статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и разработал практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обусловлена соблюдением нормативов теоретического и экспериментального исследований. Методы исследования ассоциированы с поставленными целью и задачами работы. Выборка репрезентативна. Ее длительность составила более 5 лет, что позволило исследовать достаточное количество пациентов.

В основу полученных выводов легли результаты статистического исследования, выполненные на программе SPSS 17.0 для Windows. Применены описательные методы для нормального распределения и метод центильных таблиц, метод  $\chi^2$ , регрессионный анализ, тест Колмогорова-Смирнова, дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Даннета, точный двусторонний критерий Фишера.

Материалы диссертации представлены на 7 Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва 2014г.), VIII Российском форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014», VI Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (2014 г.), IX Российском форуме «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2014», IX Российском форуме с международным участием

«Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015».

Диссертация апробирована на заседании научно-практической конференции кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 3.10.2017.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты проведенного исследования используются в работе отделений гастроэнтерологии и нефрологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского при диагностике и лечении детей с СЖ и сопутствующей патологии, а также в учебном процессе кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия, а также область исследований согласно пункту 5 – Клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней. СЖ – наследственное заболевание; в настоящей работе будут рассмотрены особенности детей при данном синдроме.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 6 из которых опубликованы в научных журналах, рецензируемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 135 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу, 10 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. В список литературы включены 34 отечественных и 98 зарубежных источника.

## **Глава 1. Современные представления о синдроме Жильбера. Сочетание синдрома Жильбера с различными заболеваниями (обзор литературы)**

### **1.1 Общие положения**

Более 100 лет назад между 1900-1907 гг. синдром Жильбера (СЖ) был впервые описан как отдельная нозология французами терапевтом Августом Жильбером и педиатром Пьером Леребуле [1, 2]. Они называли изучаемое заболевание ‘la cholemie simple familiale’- простая семейная холемия. «Хроническую интермиттирующую ювенильную желтуху» также описал датский врач Meulengracht в 20х – 40х годах 20 века. Поэтому данное заболевание иногда называют синдром Жильбера-Мейленграхта [17]. Академик В.Т.Ивашкин охарактеризовал синдром Жильбера как «доброкачественную семейную негемолитическую гипербилирубинемию» [18].

**Синдром Жильбера** (МКБ – 10: E80.4) - это генетически обусловленная недостаточность фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1A1 в печени, приводящая к нарушению конъюгации билирубина, проявляется подъемом билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, желтухой (субъиктеричностью склер, слизистых, реже кожи) и жалобами на дискомфорт и боли в животе, слабость, раздражительность и другие [19, 20].

В русскоязычной литературе существует понятие - доброкачественная гипербилирубинемиия, которое включает в себя группу заболеваний, связанных с наследственным нарушением обмена билирубина, проявляющихся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени, явных признаков гемолиза и холестаза [19]. В англоязычной литературе не существует равнозначного аналога.

**К ним относятся** Синдром Клиглера-Найяра 1 и 2 типов, синдром Жильбера, синдром Дабина-Джонсона; Синдром Ротора [21]. Строго говоря, синдром Клиглера-Найяра 1 типа выделяют отдельно, из-за несоответствия с понятием «доброкачественности» вследствие тяжести течения - больные

погибают чаще всего на первом году жизни от последствий тяжелой желтухи. Все эти заболевания также относятся по классификации в группу печеночных (гепатоцеллюлярных желтух).

По патогенезу и клиническим проявлениям синдром Жильбера наиболее близок с синдромом Клиглера–Найяра 2 типа. Мутация, локализована в том же гене, но, как правило, не в кодирующем участке, а в промоторном (регуляторном), что не приводит к столь значительному снижению активности фермента UGT 1A1 и, как следствие, симптомы менее выражены [22].

От синдрома Ротора и синдрома Дабина—Джонсона СЖ отличает наличие при этих заболеваниях конъюгационной желтухи. Сближает - доброкачественное течение и возраст манифестации: приблизительно вторая декада жизни, и наличие полового диморфизма (чаще у лиц мужского пола). Однако следует отметить, что в отличие от СЖ данные синдромы встречаются крайне редко.

Таким образом, когда идет речь о доброкачественной не прямой гипербилирубинемии у детей старше года в большинстве случаев имеется в виду именно СЖ. Диагноз доброкачественная гипербилирубинемия часто ставят, если СЖ не был подтвержден генетически или при помощи диагностических проб, или если наиболее распространенный генетический вариант СЖ не был найден [19].

**Распространенность СЖ.** Встречается это состояние в популяции, по различным данным, от 0,5 до 10 % [6-8]. Распространенность мутантного гена в европейской популяции достигает 35-40%, а в некоторых этнических группах Африки превышает 50% [23, 24].

Мутация UGT1A1\*28 – основная мутация, характерная для СЖ (+/+ гомозиготное носительство) найдена у 12% Шотландцев [25], 16% европейцев [26], 12% индийцев [27], 8% египтян [26], и 23% афроамериканцев [28]. В Китае и Японии частота гомозиготного носительства ниже [29]. Однако проявления СЖ встречаются не у всех носителей гена UGT1A1\*28 (+/+), а примерно у трети.

**Половой диморфизм и возраст манифестации.** СЖ чаще встречается у мужчин и обнаруживается, как правило, во вторую - третью декаду жизни [19, 30, 31]. Это связывают с большим образованием билирубина у мужчин [32], а также с ингибирующим влиянием мужских половых гормонов на активность УГТ 1A1 [30].

Данное состояние редко диагностируется до пубертатного возраста.

## **1.2 Наследование СЖ. Клиническое значение различных полиморфизмов гена УГТ 1A**

Различные изоферменты УГТ 1A у человека представляют собой продукты мультиэкзонального сплайсинга и-РНК гена, расположенного на хромосоме 2q37. При СЖ имеет место миссенс мутация в промоторном (регуляторном) участке гена. Чаще всего происходит удлинение нуклеотидной цепочки до 7 повторов A(TA)<sub>7</sub>TAA, значительно реже до 8 (TA)<sub>8</sub> (UGT1A1\*37) (встречается у европейцев и африканцев). Это приводит к снижению активности УГТ1A1 в печени. Мутация A(TA)<sub>7</sub>TAA была названа UGT1A1\*28 [20]. Укорочение - (TA)<sub>5</sub> (UGT1A1\*36) –обычно не приводит к нарушению работы фермента [33].

СЖ в последнее время большинство авторов считают аутосомно-рецессивным заболеванием, т.к. у гетерозигот, как правило, заболевание не развивается или подъем билирубина незначительный [20].

Исследования последних лет показали, что вариант A(TA)<sub>7</sub>TAA не единственный полиморфизм гена УГТ 1A1, который обнаруживается при СЖ [34].

У пациентов с СЖ были обнаружены еще 11 полиморфизмов в регуляторной зоне данного гена, которые совместно с основной мутацией влияли на активность фермента УГТ1A1 *in vitro*. Был сделан вывод, что 11 полиморфизмов, определенных у пациентов с СЖ, также важны для снижения транскрипции УГТ1A1 в комплексе с A(TA)<sub>7</sub>TAA, и что СЖ, вероятно, происходит по причине комбинации эффектов от этих полиморфизмов [35, 36].

Генотип TA6/7 и –3279 G/G, ассоциируется со значительно меньшей активностью фермента UGT1A1, чем TA6/7 и –3279T/G, что подтверждает предположение о влиянии других мутаций на развитии СЖ [37].

Описан также более редкий генотип, приводящий к клиническим проявлениям СЖ: мутация в кодирующем экзоне фермента UGT1A1 - G71R, Y486D. Эти мутации имеют как самостоятельное значение для развития гипербилирубинемии, так и в сочетании с более распространенной мутацией UGT1A1\*28 (гетерозиготное и гомозиготное носительство) [38].

Данные исследования показывают, что основная генетическая мутация, описанная при СЖ, не является единственным полиморфизмом, приводящим к снижению активности фермента UGT1A1. С этим связывают то, что не у всех носителей основной мутации (A(TA)<sup>7</sup>TAA) развиваются клинические признаки СЖ, а также и то, что не у всех людей с типичными признаками СЖ обнаруживается данная мутация.

Различную степень выраженности клинической картины при СЖ можно связать с генетической гетерогенностью данного синдрома[34].

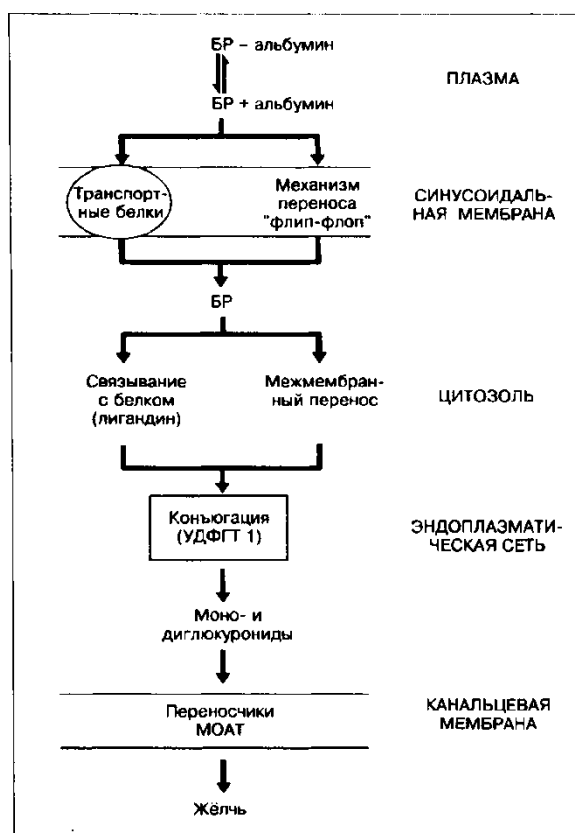
### **1.3 Метаболизм билирубина и патогенез СЖ**

Для понимания патогенеза гипербилирубинемии и других метаболических расстройств при СЖ, необходимо рассмотреть путь трансформации гема, а также более подробно «печеночный этап» превращения билирубина.

Билирубин является конечным продуктом метаболизма гема. Основная часть билирубина (80-85%) образуется при распаде красных кровяных телец, и лишь небольшая часть из других гемсодержащих белков (миоглобина, каталазы, цитохрома P-450). Под воздействием гемоксигеназы образуется железо, монооксид углерода и биливердин. На следующем этапе биливердин восстанавливается в билирубин. Вне печени высокая активность ферментов для синтеза билирубина обнаруживается в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы селезенки [39].

Билирубин, образовавшийся вне печени, циркулирует в крови в нековалентной связи с альбумином. Это препятствует обратной диффузии билирубина в ткани и, возможно, способствует его целенаправленному поступлению в печень. Способность альбумина связывать билирубин нарушается при концентрации билирубина более 68-86 мкмоль/л ( $>4-5$  мг/дл).

Связанный с альбумином, билирубин попадает в печень через поры эндотелиальных клеток в пространство Диссе и непосредственно контактирует с синусоидальной мембраной гепатоцитов (рисунок 1).



**Рисунок 1. Захват, метаболизм и секреция билирубина [4]**

Примечание. МОАТ — мультиспецифичный транспортный белок для органических анионов. БР – билирубин

Исследования показали, что билирубин отделяется от альбумина в синусоидах, диффундирует через слой воды на поверхности гепатоцита. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется с помощью транспортных белков, например транспортного белка органических анионов и/или по механизму «флип-флоп». Захват билирубина высокоэффективен благодаря его быстрому метаболизму в печени в реакции глюкуронидизации и

выделению в желчь, а также вследствие наличия в цитозоле связывающих белков, таких как лигандины (глутатион-S-трансфераза) [4].

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое вещество) и может благодаря этому выделяться в желчь. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, УГТ1A1), превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина [41].

В основе патогенеза СЖ лежит недостаточность и снижение активности УГТ1A1 в гепатоцитах. При этом снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени диглюкуронида [4]. В плазме крови увеличивается количество общего билирубина преимущественно за счет непрямой фракции.

В то время как пациенты с СЖ имеют сниженную активность УГТ1A1, некоторые из них демонстрируют еще и нарушение транспорта органических анионов [20].

Секреция конъюгированного билирубина в желчь пока недостаточно изучена. Она идет против градиента концентрации. Считается, что существует АТФ-зависимая транспортная система, которая является скоростью-лимитирующей стадией всего процесса метаболизма билирубина в печени. Транспорт конъюгированного билирубина из печени в желчь активируется теми же лекарствами, которые способны индуцировать конъюгацию билирубина. Таким образом, можно сказать, что скорость конъюгации билирубина и активный транспорт билирубинглюкуронида из гепатоцитов в желчь взаимосвязаны [41].

Так по данным Billing ВН с соавт. клиренс внутривенно введенного билирубина при СЖ снижен [42]. Goresky с соавт. связал уменьшение клиренса со снижением глюкуронизации [43]. В то же время мультикомпонентный анализ показал, что снижение клиренса билирубина из плазмы крови происходит,

вероятно, из-за снижения захвата билирубина гепатоцитами [15,44]. Последующие исследования показали, что при СЖ могут иметь место различные причины нарушения транспорта органических анионов. Выявлены нарушения выведения с желчью бромсульфалеина и индоцианина зеленого - маркеров нарушения захвата билирубина гепатоцитами и внутриклеточного транспорта [45]. Так как выведение бромсульфалеина и индоцианина зеленого в желчь при синдроме Клиглер–Наяра 1 типа в норме, сниженный клиренс этих органических анионов при СЖ не связан со снижением активности УГТ1А1. Брагин А.И. в своем исследовании у 2/3 больных с СЖ определил нарушение поглотительной способности гепатоцитов, у половины - страдает экскреторная функция клеток печени [14]. В настоящее время не известен механизм, из-за которого происходит уменьшение захвата органических анионов у пациентов с СЖ. Возможно, это совпадение связано с большой частотой СЖ в популяции [20].

В желчи пациентов с СЖ увеличено количество моноглюкуронида билирубина. Учитывая, что он растворим в воде значительно хуже, чем диглюкуронид, это значимо ухудшает реологические свойства желчи [46]. В другом исследовании у 96% пациентов с СЖ выявлено снижение содержания холевой кислоты в желчи, что тоже свидетельствует о нарушении формирования желчной мицеллы и ведет к повышению литогенности желчи [47, 48].

У больных с СЖ основной причиной гипербилирубинемии является нарушение конъюгации билирубина в печени, это приводит к повышению непрямого билирубина в крови. Однако это не единственный патогенетический механизм, создающий характерную клиническую картину при СЖ. Снижение активности УГТ1А1, возможно, приводит к нарушению метаболизма эндогенных и экзогенных веществ. УГТ1А1 является одной из нескольких изоформ фермента, обеспечивающих конъюгацию эндогенных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров.

В настоящее время семейство ферментов уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз продолжают активно изучать. Изоформы УГТ 1А находят в различных отделах желудочно-кишечного тракта. В печени найдены УГТ1А1,

УГТ 1A3, УГТ 1A4, УГТ 1A6, и УГТ 1A9. УГТ 1A7 – в пищеводе и желудке, УГТ 1A8 – в пищеводе и кишечнике, УГТ 1A10 – в пищеводе, желчных протоках, желудке, кишечнике. УГТ 1A9 в больших количествах определяется в почках. В кишечнике найдены все изоформы УГТ1А[3, 5].

Функцией ферментов семейства УГТ1А является конъюгация как эндогенных метаболитов, гормонов, нейротрансмиттеров, так и экзогенных (различных ксенобиотиков, канцерогенов, лекарственных препаратов) [3,5]. Нарушение функции других изоферментов УГТ1А, которые присутствуют в различных органах, может проявляться дополнительными симптомами [49].

На фенотип детей с СЖ влияет не только снижение метаболизма билирубина и повышение его в крови, но и снижение активности фермента в отношении других метаболитов. Также нельзя исключить сопутствующее снижение активности изоферментов в других органах, в которых они были найдены (кишечник, легкие, почки). В то же время нарушению реакции глюкуронизации может сопутствовать снижение транспорта других органических ионов как в клетку, так и из гепатоцита в желчь. В свою очередь, нарушение состава желчи может влиять на ее реологические свойства, приводя к дальнейшему нарушению пищеварения.

#### **1.4 Клиническая картина**

Как следует из патогенеза СЖ, клиническая картина должна складываться не только из повышения непрямого билирубина, но и нарушения адаптивных свойств организма, изменения состава желчи, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, а также из прямого влияния повышенного билирубина на различные системы органов.

Брагин А.И. в своей работе «Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера)» выделил 2 варианта течения СЖ у детей. У большинства детей отмечалось волнообразное течение с несколькими

обострениями в году, в основном на фоне интеркуррентных заболеваний, стрессов, переутомления, обострений заболеваний ЖКТ. У этих детей преобладали жалобы диспепсического и астеновегетативного характера. Уровень билирубина колебался от 35 до 100 мкмоль/л. У четвертой части детей заболевание протекало скрыто, почти без жалоб, была отмечена только иктеричность склер и слизистых. Среди них заболевания желудочно-кишечного тракта встречались реже. Общий билирубин, как правило, не превышал 40 мкмоль/л [14].

На основании анализа клинических проявлений и результатов проведенных исследований, у пациентов в возрасте от 15 до 72 лет Шулятьевым И.С. была предложена клиническая классификация синдрома Жильбера по вариантам течения: диспепсический, астеновегетативный, желтушный, латентный [13].

При диспепсическом варианте СЖ больные предъявляют жалобы на боли в правом подреберье, эпигастральной области, тошноту, изжогу, нарушение аппетита, тяжесть в животе после еды, хронический запор, диарею. Непрямой билирубин умеренно повышен, однако желтуха не выражена. Диспепсический синдром преобладает. В настоящее время не установлено: диспепсия при СЖ является клиническим симптомом данного заболевания или наличие СЖ предрасполагает к развитию различных заболеваний ЖКТ.

Астеновегетативный вариант характеризуется недомоганием, головными болями, ухудшением настроения, снижением концентрации внимания, быстрой утомляемостью, слабостью, потливостью, бессонницей, неприятными ощущениями в области сердца. У таких пациентов с СЖ непрямой билирубин повышен, но астеновегетативные жалобы выходят на первый план. Данные симптомы можно отнести к синдрому вегетативной дисфункции или считать симптомом СЖ.

Помимо присутствия желтухи, приблизительно 30% пациентов с СЖ не предъявляют никаких жалоб (желтушный вариант). Желтуха проявляется иктеричностью склер, слизистых, легкой желтушностью кожи. Цвет мочи чаще всего не изменен, стул окрашен [1, 4, 13].

СЖ может быть выявлен случайно во время подготовки к операции или плановом обследовании, при обнаружении в биохимическом анализе крови непрямой гипербилирубинемии в отсутствии каких-либо других жалоб – латентный вариант СЖ [13, 50].

Первые симптомы заболевания появляются часто после голодания, переутомления, чрезмерной физической нагрузки, лихорадки, острой респираторной вирусной инфекции, острого аппендицита, перенесенного острого вирусного гепатита, приема различных лекарственных препаратов. Однако не всегда можно установить причину дебюта. Эти же причины могут привести к обострению заболевания [48].

Хотя более раннее исследование 1988г показывает, что эти симптомы выражены, возможно, не более чем у здоровых людей без гипербилирубинемии [50].

Клиническая картина СЖ является довольно пестрой и варьирует от малосимптомной до достаточно яркой. Часто трудно четко отграничить собственно проявления СЖ от проявления другой, сопутствующей, патологии.

### 1.5 Лабораторная диагностика

В крови пациентов с СЖ обнаруживается непрямая гипербилирубинемия. Прямой билирубин либо находится в пределах нормы, или составляет менее 20% от общего билирубина [51]. Остальные лабораторные показатели при СЖ находятся в пределах нормы. Уровень непрямого билирубина редко превышает 50мг/л (85 мкмоль/л).

**Диагностические пробы.** Специальные диагностические пробы при СЖ включают пробы с голоданием (повышение уровня билирубина в сыворотке на фоне голодания), пробу с фенобарбиталом (прием фенобарбитала, индуцирующего конъюгирующие ферменты печени, вызывают снижение уровня билирубина), пробу с никотиновой кислотой, которая уменьшает

осмотическую резистентность эритроцитов, вызывает повышение уровня билирубина [4].

Проба с голоданием проводится двумя способами: пациента переводят на гипокалорийную диету (400ккал/сут.) на 48 часов [13]. Второй вариант: голод в течение 1 суток. При этом происходит 2х, 3х кратное увеличение билирубина в сыворотке крови. Проба с голоданием имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, т. к. билирубин может повышаться при этих условиях и у здоровых людей и у пациентов с другими заболеваниями печени [20, 24].

Эффект от внутривенного введения никотиновой кислоты, вероятно, связан со снижением осмотической резистентности эритроцитов, повышением активности гемоксигеназы селезенки и образованием билирубина в селезенке. В связи с этим проба всегда отрицательная у пациентов после спленэктомии. Как и проба с голоданием, введение никотиновой кислоты также недостаточно специфично для СЖ и может показать положительный результат у здоровых людей и при других заболеваниях гепатобилиарной зоны [20].

*Вышеописанные пробы созданы для диагностики СЖ у взрослых, они редко применяются у детей, т.к. протоколы проведения не адаптированы для детского возраста.*

**Генетическое тестирование.** При СЖ находят полиморфизм гена УГТ1А1: чаще (ТА)7/(ТА)7, реже гетерозиготный вариант (ТА)7/(ТА)6, значительно реже обнаруживается удлинение участка гена до 8 повторов - (ТА)8. В то же время встречаются пациенты с типичными проявлениями СЖ без признаков другой патологии, которая может вызывать желтуху, имеющие нормальный генотип (ТА)6/(ТА)6 [52]. Возможно, они имеют более редкий генотип, недавно описанный у пациентов с клиническими проявлениями СЖ: мутация в кодирующих экзонах фермента УГТ1А1 - G71R, Y486D [53].

Генетическое типирование занимает важное место для подтверждения СЖ у детей в связи с затруднением использования у них диагностических проб. Однако для диагностики СЖ ведущее место занимает все же клиническая картина заболевания и исключение других причин желтухи.

## 1.6 Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика

СЖ можно заподозрить при периодических эпизодах желтухи у подростков или молодых людей, обнаружении мягкой непрямой гипербилирубинемии, отсутствии других признаков поражения паренхимы печени, длительном (не менее 3х лет) анамнезе заболевания. Для подтверждения диагноза проводят две из вышеописанных проб (у детей применение ограничено). Желательно провести генетическое обследование для обнаружения полиморфизма гена UGT1A1: чаще (ТА)7/(ТА)7, реже гетерозиготный вариант (ТА)7/(ТА)6, значительно реже обнаруживается удлинение промоутерного участка гена до 8 повторов (ТА)8 [52]. Однако генетическое типирование не входит в обязательный комплекс обследования пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией в России [54]. Также отсутствие основной мутации (ТА)7 не исключает диагноз СЖ. Так существуют другие, более редкие генетические варианты СЖ.

СЖ - это скорее диагноз исключения: необходимо доказать отсутствие заболеваний печени, других наследственных гипербилирубинемий, гемолитических состояний, обструкции желчевыводящих путей [19].

Для этого проводится анализ крови на HBs Ag, анти-HCV, общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин), коагулограмма, биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий белок, альбумин. Необходимо ультразвуковое исследование брюшной полости. Крайне редко при неясной клинической картине проводится пункционная биопсия печени для исключения другой патологии печени [54].

Трудности в постановке диагноза происходят при сочетании СЖ с другими заболеваниями со схожей клинической картиной. Проявления СЖ становятся более выраженными при наличии компенсированных гемолитических состояний (эллипсоцитоз, сфероцитоз, мягкие формы талассемии) [9, 55]. Первые проявления СЖ часто возникают после перенесенного гепатита или становятся более явными [20, 21].

### Более редкие причины непрямой гипербилирубинемии:

- аутоиммунная гемолитическая анемия
- гемолиз
- недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
- серповидно-клеточная анемия
- талассемия
- врожденный сфероцитоз
- сепсис
- искусственные клапаны сердца.

### Другие генетические заболевания с нарушением клиренса билирубина

- синдром Клиглера-Найяра I типа,
- синдром Клиглера-Найяра 2 типа, желтуха более выражена и манифестирует в раннем детстве, хотя проба с фенобарбиталом при этом синдроме будет положительной [19].
- Синдроме Ротора и синдром Дабина-Джонсона, повышение билирубина происходит преимущественно за счет прямой фракции [4].

### Прием лекарственных препаратов, который тоже может привести к гипербилирубинемии

- Рифампицин
- Метилдопа
- Сульфасалазин

### Другие причины

- Реабсорбция из крупных гематом (чрезмерное разрушение билирубина приводит к повышению продукции билирубина)
- Тиреотоксикоз (может иногда приводить к снижению активности глюкуронилтрансферазы) [48].

## 1.7 Лечение

Т.к. СЖ хроническое состояние, имеющее волнообразное течение, основными рекомендациями будут соблюдение режима дня и отдыха, избегать ситуаций, провоцирующих обострение у конкретного пациента: голодание, переутомление, эмоциональное перенапряжение, прием некоторых групп лекарственных препаратов, курение, алкоголь, острая пища [19].

Продолжительность жизни при синдроме Жильбера не ниже, чем у здоровых людей [56], поэтому, по мнению многих зарубежных авторов, какого-либо лечения не требуется, и больного достаточно лишь успокоить. Гипербилирубинемия может сохраняться пожизненно [4].

При обострениях применяют желчегонные препараты (травяные, урсофальк), спазмолитики при болях [47]. Для индукции УГТ1А1 применяют флумецинол, фенobarбитал [19]. Рекомендовано санаторно-курортное лечение [14]. По данным Рейзис А. Р. с соавт. для профилактики и лечения поражения билиарного тракта у детей с СЖ (дискинезии желчевыводящих путей, сладж синдрома, ЖКБ) целесообразно применение препарата урсодезоксихолевой кислоты [57].

При лечении сопутствующей патологии ЖКТ у детей применялись антациды, репаранты, ферменты, желчегонные препараты, поливитамины. При этом отмечалось достоверное снижение цифр билирубина. При дополнительном назначении фенobarбитала в дозе 2-3мг/кг снижение билирубина было более значительным до нормальных или субнормальных цифр, также был получен лучший клинический эффект – уходил болевой и астеновегетативный синдром [14].

## 1.8 Сочетание СЖ с различными патологическими состояниями

За последние 20 лет появилось много публикаций, посвященных сочетанию СЖ с различными заболеваниями. Связь между СЖ и сочетанной патологией удастся установить не всегда.

### 1.8.1 Патология органов пищеварения

**Патология верхних отделов ЖКТ и СЖ.** При синдроме Жильбера больные предъявляют множество гастроэнтерологических жалоб. Среди взрослых с СЖ у 24 % был выявлен гастродуоденит, у 34% - дисфункция желчного пузыря [58].

Подымова С.Д. отмечает, что около 1/3 больных, наблюдаемых с СЖ, имеют повышение кислотности желудочного сока, что, как правило, сочеталось с повышением гемоглобина до 160 г/л [19].

При обследовании детей с СЖ у 86,4% была выявлена патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: дуоденит 58%, гастрит 56,8%, эзофагит 12,5%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки 2,3%; у 39,7% имелись сфинктерные нарушения (гастроэзофагеальный, дуоденогастральный рефлюксы) [14]. В другом исследовании отмечается более частое сочетание у детей СЖ и щелочного гастроэзофагеального рефлюкса, чем кислого рефлюкса и в контрольной группе [59]. Авторы связывают это с нарушением работы желчевыводящих путей и, как следствие, забросом кишечного содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем в пищевод.

Описан клинический случай сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта у молодого мужчины с СЖ. В пищеводе были найдены эрозии и кишечная метаплазия эпителия, также имел место хронический хеликобактер-ассоциированный пангастрит, желудочная метаплазия эпителия двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс [60].

Существует мнение, что желтуха, ассоциированная с гипертрофическим пилоростенозом у новорожденных, является ранней манифестацией СЖ [61, 62]. Сообщается, что среди детей с гипертрофическим пилоростенозом без желтухи 10,7% имеют генотип (ТА)<sup>7</sup>/ (ТА)<sup>7</sup>, тогда как в сочетании с желтухой - 43,8 % [61].

По результатам данных исследований, нельзя четко сказать, что при СЖ, такие состояния, как гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются чаще, чем в популяции, однако случаи сочетания описаны. Часто пациенты попадают на прием к гастроэнтерологу или терапевту с жалобами со стороны органов ЖКТ, выявляются, например, гастродуоденит или язвенная болезнь, а СЖ становится случайной находкой и уходит на второй план. Отсюда возникает вопрос, что это - диспепсическая форма СЖ, сочетание СЖ с другой патологией ЖКТ, для которой он является предрасполагающим фактором или случайное совпадение?

**СЖ и состояние печени.** Морфологически при СЖ в печени каких-либо признаков дизпротеиноза, некроза в печеночных клетках, как правило, нет. Однако Подымова С.Д. отмечает увеличение размеров печени при СЖ [19, 63]. Увеличение размеров печени наблюдалось у 25% взрослых больных, у большинства из них печень выступала на 1-2 см из-под правого подреберья по срединно-ключичной линии, в отдельных случаях – на 3-4см, консистенция ее мягкая, пальпация безболезненная [19]. Описывая морфологическую картину печени, автор отмечает накопление мелкого золотистого и желтовато-коричневого пигмента – липофусцина. Накопление липофусцина нередко сочетается с мелкокапельной (мелкозернистой) жировой дистрофией. Полагают, что эти капельки жира, образующиеся при распаде клеточных ультраструктур митохондрий, в дальнейшем превращаются в зерна липофусцина [19]. В отличие от хронического гепатита, признаков развития соединительной ткани, коллагенизации не выявлено [13].

Duseja A. с соавт., обследуя больных с неалкогольным стеатогепатитом печени, у 7,5% (5 из 67) обнаружил непрямую гипербилирубинемия. Т.к. отсутствовали другие признаки нарушения функции печени, исследователи сделали предположение, что повышение непрямого билирубина может быть следствием ассоциации стеатогепатита с СЖ. Требуется дальнейшего изучения вопрос: увеличивает ли вероятность развития стеатогепатита наличие СЖ. Это

особенно интересно в свете того, что у части больных с СЖ морфологически в печени определяется мелкокапельная жировая дистрофия [64].

Дебют СЖ после перенесенного острого вирусного гепатита раньше называли постгепатитной гипербилирубинемией. Вирусный гепатит в этих случаях является провоцирующим фактором, выявляющим наследственную желтуху. В исходе гепатита А синдром Жильбера развивается у 1–3% детей, чаще в течение первого года после острого периода болезни, чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Ведущим клиническим симптомом является нерезко выраженная желтуха за счет умеренного повышения в крови неконъюгированного билирубина (обычно не более 80 мкмоль/л) [65]. Вопрос, чаще ли люди с СЖ болеют желтушной формой гепатита А мы в доступной литературе не встретили.

В то же время СЖ не является противопоказанием к донорству печени. Demirbas с соавт. описал успешные трансплантации левой доли печени от живых доноров с СЖ. Функция трансплантата у реципиента была удовлетворительная. Уровень билирубина у доноров и реципиентов был в пределах от 17.1 до 51.3 мкмоль/л [66]. Kathemann S. с соавт. сообщает о 106 случаях трупной трансплантации печени у детей, после которых у реципиентов отмечалось повышение билирубина, преимущественно за счет непрямого до 34 мкмоль/л. В исследованных ДНК биоптатах печени была обнаружена мутация, характерная для СЖ [67].

Для больных с СЖ характерно снижение детоксикационной функции печени. В то время как пациенты имеют сниженную активность УГТ 1A1, некоторые из них демонстрируют еще и нарушение транспорта органических анионов. У 2/3 больных с СЖ определяется нарушение поглотительной способности гепатоцитов, у половины - страдает экскреторная функция клеток печени [14]. В настоящее время не известен механизм, из-за которого происходит уменьшение захвата и выведения органических анионов у пациентов с СЖ. Было показано, что уменьшение клиренса органических анионов не связано со снижением активности УГТ1A1 в печени [45].

Снижение активности УГТ1А1 и нарушение транспорта органических анионов в печени приводит к снижению детоксикационных свойств печени в отношении различных эндогенных и экзогенных веществ, в т.ч. лекарственных средств. При СЖ имеется риск развития нежелательных побочных эффектов различных лекарственных препаратов: гемфиброзила, иринотекана, симвостатина, бупренорфина, кетотифена, парацетамола, сульфаниламидов, атазанавира и др. [3, 68].

Одни лекарственные препараты, такие как гемфиброзил и ингибиторы вирусных протеаз (атазанавир и индинавир), могут быть провокаторами для эпизодов желтухи, т.к. тормозят активность УГТ1А1 [3]. Другие, из-за снижения активности УГТ1А1, подвергаются метаболизму иными, альтернативными, путями с образованием токсичных метаболитов. Так при использовании парацетамола (ацетоаминофена) в данном случае существует потенциальный риск гепатотоксичности. Сниженный метаболизм парацетамола был показан у части пациентов с СЖ, но, однако, не встречено случаев токсичности парацетамола после терапевтических доз [69].

У больных с СЖ при приеме статинов в комбинации с гемфибрилом существует повышенный риск миозита [3].

Лекарственный препарат иринотекан используется для лечения метастатического колоректального рака и других солидных опухолей. Иринотекан имеет узкое терапевтическое окно и вызывает различные побочные эффекты такие, как миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения) и диарея, наблюдаемые у 29-44% пациентов. Часто эти побочные эффекты требуют прекращения лечения иринотеканом или снижения дозы [70]. Токсическое действие иринотекана проявляется нередко у больных СЖ. Хотя наличие СЖ не всегда ведет к появлению осложнений. Наиболее высока вероятность нежелательных реакций при сопутствующем дефекте в гене родственного фермента УГТ 1А7, снижающего его экспрессию [3].

### **СЖ, нарушение состава желчи, патология желчевыводящих путей.**

Патологию желчевыводящих путей мы решили рассмотреть отдельно, хотя она напрямую связана с нарушением работы печени, т.е. нарушением ее функции желчеобразования.

За последние 15 лет выявлена связь между СЖ и заболеваниями желчевыводящих путей. Так у носителей полиморфизма (ТА)<sup>7</sup> повышена вероятность образования желчных камней, особенно среди мужчин [71, 72].

Kitsiou-Tzeli с соавт. на выборке из 30 детей с холелитиазом показал значимое увеличение среди них носителей генотипа (ТА)<sup>7</sup>/(ТА)<sup>7</sup> – 36,7%, в сравнении со здоровыми детьми – 15% [73]. Было показано, что непрямой билирубин играет ключевую роль в образовании желчных камней, являясь ядром для формирования холестериновых конкрементов.

Повышен риск образования желчных камней у пациентов с сочетанием СЖ и заболеваниями, проявляющимися хроническим гемолизом: врожденным сфероцитозом, β- талассемией, серповидно-клеточной анемией [74]. Radlović с соавт. описал случай сочетания желчнокаменной болезни, СЖ и компенсированного эллипсоцитоза с нормальным гемоглобином у 15-ти летнего подростка. Конкременты, извлеченные из желчного пузыря, были пигментными. Авторы заключили, что СЖ – важный камнеобразующий фактор билиарного калькулеза у пациентов с хроническими гемолитическими состояниями [75].

У больных муковисцидозом и одновременно носителей мутации (ТА)<sup>7</sup> был выявлен повышенный риск образования желчных камней [76].

Эбштейн-Барр вирусная инфекция крайне редко сочетается с острым некалькулезным холециститом у детей. В литературе описано 4 случая. Из них по крайней мере 2 сочетались с СЖ. Вероятно, что СЖ играет роль в патогенезе акалькулезного холецистита в данных случаях [77].

При изучении функционального состояния желчного пузыря и сфинктера Одди у больных с СЖ, у 88% обследованных имела место дискинезия желчевыводящих путей с преобладанием гипомоторной дискинезии желчного пузыря [47].

Вышесказанное позволяет отнести больных с СЖ в группу риска по развитию холелитиаза и других заболеваний желчевыводящих путей.

*В доступной литературе связи между заболеваниями поджелудочной железы и СЖ мы не встретили.*

**СЖ и заболевания нижних отделов ЖКТ.** Наряду с такими диспепсическими симптомами как тошнота, отрыжка, боли в верхних отделах живота, пациенты с СЖ нередко жалуются на запоры, поносы, метеоризм. У некоторых больных периоды появления или усиления желтухи начинаются с гастроинтестинальных кризов и появления диареи [58].

Lee с соавт. описал случай гиперсеротонинемии у пациента с СЖ. Больной жаловался на ночной пот, дискомфорт в животе, периодическую диарею. Карциноидная опухоль была исключена. Авторы предположили, что у данного пациента имеет место сопутствующий дефект фермента УГТ1А6, который участвует в метаболизме и элиминации серотонина. Т.к. наследование родственных изоферментов УГТ1А1 и УГТ1А6 сцепленное, авторы предположили, что синдром диареи и другие расстройства толстого кишечника у пациентов с СЖ связаны с дополнительной мутацией, снижающей активность УГТ1А6, что приводит к увеличению уровня серотонина в крови [78].

Известно, что для синдрома диареи, описанного при СЖ, не найдено морфологического субстрата. Возможно, ускорение перистальтики кишечника является следствием повышенной тревожности пациента и может трактоваться как синдром раздраженного кишечника [79].

На развитие сочетанной патологии ЖКТ при СЖ может влиять сниженная активность УГТ1А1 в кишечнике, где этот фермент также был найден. Возможно, у больных СЖ имеется сниженный метаболизм нейромедиаторов, отвечающий за моторику кишечника. Кроме того, у них имеет место сниженная активность УГТ1А в отношении вредных экзо и эндогенных веществ, повреждающий слизистую ЖКТ [5], что тоже может вносить вклад в развитие сочетанной патологии [3].

С другой стороны, в литературе появились сообщения о снижении риска колоректального рака у людей с повышенным непрямым билирубином. Показано, что непрямой билирубин стимулирует апоптоз клеток колоректального рака *in vitro* [80]. Вопрос связи онкологических заболеваний и СЖ еще предстоит изучить.

Гомозиготность по (ТА)<sup>7</sup> также уменьшает вероятность развития болезни Крона, как было показано в недавнем исследовании. Наиболее вероятно, это происходит из-за антиоксидантной активности умеренно повышенного уровня непрямого билирубина [81].

По-нашему мнению, и исходя из сведений, полученных из литературы, существуют 3 основные причины данной сочетанной патологии:

1) Эмбриональное сродство и функциональная связь между печенью и верхними отделами ЖКТ [82]. Отсюда нарушение функции печени в первую очередь отражается на желчевыводящих путях, двенадцатиперстной кишке, желудке и пищеводе и в меньшей степени на нижних отделах ЖКТ (тощей, подвздошной кишке, толстом кишечнике), поджелудочной железе, ротовой полости и глотке.

2) Нарушение образования желчи. Изменение состава желчи ведет к нарушению ее реологических свойств, нарушается функция желчи. Нарушение функции желчи, в свою очередь, приводит не только к повышению риска развития заболеваний желчевыводящих путей, но и может неблагоприятно сказываться на работе других отделов ЖКТ.

3) Снижение детоксикационной функции печени в отношении биотрансформации билирубина и других эндогенных и широкого спектра экзогенных веществ. Этим объясняется развитие нежелательных реакций на различные вещества, в том числе лекарственные препараты, а также снижение устойчивости к вредным факторам окружающей среды.

Сведения о сочетании заболеваний различных отделов ЖКТ у пациентов с СЖ представлены в таблице 1.

Сочетание СЖ с различными заболеваниями ЖКТ

| Отделы ЖКТ                  | Заболевания                                               | Источник   |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|
| Ротовая полость, ротоглотка | Нет данных                                                |            |
| Пищевод                     | Рефлюкс-эзофагит*                                         | 14         |
|                             | Пищевод Барретта*                                         | 60         |
|                             | Щелочной рефлюкс**                                        | 59         |
| Желудок                     | Гастрит*                                                  | 14, 58     |
|                             | Желтуха при пилоростенозе у новорожденных**               | 61         |
| Двенадцатиперстная кишка    | Дуоденит, язвенная болезнь *, дуоденогастральный рефлюкс* | 14, 58     |
| Печень                      | Стеатогепатит*                                            | 64         |
|                             | Увеличение размеров печени*                               | 14,19      |
|                             | Развитие побочных эффектов лекарственных препаратов*      | 69, 70     |
|                             | Снижение детоксикационной функции печени*                 | 70         |
| Желчевыводящие пути         | Желчекаменная болезнь**                                   | 71-73      |
|                             | Дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди*    | 47         |
| Поджелудочная железа        | Нет данных                                                |            |
| Нижние отделы ЖКТ           | Синдром диареи, запоры, метеоризм*                        | 19, 63, 79 |

**Примечания:**

\* описаны сочетания с СЖ

\*\* данные заболевания встречаются чаще, чем в группе сравнения

Частота развития различных заболеваний ЖКТ у детей с СЖ требует дальнейшего изучения.

### 1.8.2 СЖ в сочетании с заболеваниями других систем органов

В то же время наличие доброкачественной гипербилирубинемии влияет не только на органы ЖКТ, что было ожидаемо. В литературе также описаны случаи

сочетания СЖ с заболеваниями различных систем органов. С одной стороны, это связано с высокой распространенностью самого синдрома, с другой стороны, данные публикации представляют большой интерес, т.к. нельзя исключить связи с этими состояниями.

Исследования последних 15 лет показали, что у пациентов с СЖ заболеваемость сердечно-сосудистой патологией ниже, чем в популяции [83-86]. Получены данные, что непрямой билирубин имеет антиоксидантную активность, этим объясняется замедление развития атеросклероза у людей с СЖ. Правда, механизм этого феномена недостаточно изучен. В крови больных с СЖ значимо снижены показатели, повышение которых является фактором риска развития атеросклероза [83, 84, 87- 91].

При обследовании взрослых с СЖ было выявлено, что артериальное давление у них в среднем ниже, чем в группе сравнения [92].

Показна защитная роль непрямого билирубина при сахарном диабете против развития таких осложнений как микроангиопатия и макроангиопатия. Fujii с соавт. сообщает о значимом уменьшении частоты сосудистых осложнений сахарного диабета, у пациентов с СЖ, включая диабетическую нефропатию. В механизме этого явления, вероятно, участвует уменьшение альбуминурии, уменьшение пролиферации мезангия в почках, ассоциированного с нормализацией фактора роста  $\beta 1$  и экспрессией фибронектина. Одновременно с этим нормализуются маркеры оксидативного стресса в моче и почках [93].

Как известно, непрямой билирубин обладает нейротоксичностью. При большой концентрации в крови у новорожденных он может вызвать ядерную желтуху, у взрослых – энцефалопатию вплоть до комы [94]. При СЖ концентрация непрямого билирубина у больных редко превышает 100 мкмоль/л, однако существуют публикации об особенностях нервной деятельности при доброкачественной гипербилирубинемии. Ильченко Л.Ю. с соавт. выделил особую форму СЖ, при которой у пациентов преобладают вегетативные расстройства и астенический синдром [58]. Брагин в своей работе изучал детей с СЖ, также отметил у них высокую частоту астеновегетативного синдрома [14].

Шатихин А.И. с соавт. отмечает особенности психической сферы у пациентов с СЖ: наличие тревожности и мнительности. Авторы объяснили это следствием воздействия на гипоталамус повышенного уровня непрямого билирубина [79].

Существует теория о развитии шизофрении у людей, на которых внутриутробно или в ранний постнатальный период влияло нейротоксичное вещество [95]. Miyaoka предположил существование зависимости между повышением непрямого билирубина и возникновением шизофрении. Автор сообщает о биологических и клинических особенностях между заболеванием, возникшим у больных с СЖ и без него [95, 96].

Также не прямой билирубин накапливается в соединительной ткани, что может приводить к нарушению ее формирования. Некоторые авторы отмечают частое сочетание СЖ с симптомами системной дисплазии соединительной ткани у детей, но сравнение с контрольной группой проводится не всегда, и разница между группами в большинстве случаев статистически не значима [11, 12].

В работе по изучению дизметаболической нефропатии у детей автор отмечает у части из них повышение общего билирубина (за счет непрямого) с максимальным значением 63 мкмоль/л [97].

Stojanović с соавт. провел исследование влияния гипербилирубинемии при СЖ на функцию нижних мочевых путей у детей. Были исследованы 29 человек. Когда после 24 часового голодания и 24 часовой гипокалорийной диеты пациенты с СЖ была проведена урофлоуметрия. Чем выше регистрировался уровень непрямого билирубина, тем более патологическая регистрировалась урофлоуметрия по сравнению с контрольной группой. После 24 гипокалорийной диеты все 29 пациентов из контрольной группы имели нормальную урофлоуметрию. Автор делает вывод, что гипербилирубинемия может быть предрасполагающим фактором для приходящих нарушений функции нижних мочевых путей у детей [98].

Существуют публикации и об иммунологических особенностях пациентов с СЖ.

Еще в исследовании 1989г Расулова Т.Х. сообщает, что у больных функциональной гипербилирубинемией и у ближайших родственников больных отмечается желтуха и иммунодефицит по клеточному типу. Отмечается снижение количества Т-лимфоцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой, снижена также и функциональная активность лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин в реакции бласттрансформации лимфоцитов. Соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров не изменено. Несмотря на то, что у больных отмечалось снижение количества В-лимфоцитов, уровень сывороточных иммуноглобулинов не отличался от контрольной группы [99].

Получены данные о более редкой встречаемости СЖ, чем в общей популяции среди пациентов с системной красной волчанкой. Vitek с соавт. объясняют полученные данные значимой ролью оксидативного стресса в развитии системной красной волчанки. В свою очередь, он считается более низким при не прямой гипербилирубинемии [100].

Keshavan с соавт. предположил иммуномодулирующую роль билирубина путем блокирования миграции лимфоцитов [101].

Пациенты, страдающие средиземноморской лихорадкой и СЖ, встречаются редко, но сосуществование этих двух генетических заболеваний создает диагностические сложности, т. к. некоторые симптомы обоих заболеваний похожи [102].

**Роль СЖ в развитии желтухи новорожденных.** Считается, что СЖ не может вызвать тяжелую желтуху у новорожденных как самостоятельное заболевание. Исследования показывают, что имеет место суммарный эффект в сочетании с другими факторами, влияющими на уровень билирубина: недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, грудное вскармливание, АВО – несовместимость, пилоростеноз. Совместно они могут вызвать значительное усиление желтухи вплоть до билирубиновой энцефалопатии [103 - 105].

Sarici с соавт. сообщает о целесообразности генетического исследования новорожденных с тяжелой желтухой неясного генеза на синдромы Клиглера-Найяра 1, 2 типов и СЖ [106].

\*\*\*

С позиции современной медицины СЖ - это распространенная ферментопатия, наследственная желтуха, на выраженность симптомов при которой влияют различные генетические и средовые факторы. Заболевание протекает по типу кризов. Оно, как правило, не представляет угрозы для жизни, однако проявления синдрома могут значительно ухудшать качество жизни.

По данным литературы имеет место частое сочетание с заболеваниями ЖКТ, повышенный риск образования желчных камней. В большинстве исследований, посвященных высокой частоте заболеваний ЖКТ при СЖ, сравнений с контрольной группой не проводилось. Существуют публикации об антиоксидантных свойствах непрямого билирубина и его защитной роли для сосудов против различного рода повреждений. Также отмечаются особенности характера пациентов с СЖ: у них часто встречается повышенная тревожность.

В описании клинической картины СЖ существует ряд нерешенных вопросов: особенности клинической картины СЖ и выраженности желтухи у детей в зависимости от возраста и пола. Существуют ли фенотипические особенности детей с СЖ, кроме желтухи, позволяющие выделить их при первом осмотре. Это дало бы возможность быстрее поставить правильный диагноз детям с СЖ, избежать неоправданного обследования и лечения.

Повышение непрямого билирубина и наличие некоторых симптомов наводит нас на размышление - влияет ли нарушение метаболизма билирубина на функцию различных органов.

## Глава 2. Формирование групп пациентов, методы исследования

В отделениях гастроэнтерологии и нефрологии Детской городской клинической больницы № 9 им.Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач Корсунский А.А.) обследовано 466 детей. Дети поступали в стационар по поводу различных гастроэнтерологических жалоб, патологии мочевой системы.

В основную группу вошли 226 детей от 3 до 17 лет с диагнозом синдром Жильбера, 135 мальчиков и 91 девочка. В зависимости от уровня общего билирубина сыворотки крови все дети с СЖ были разделены на 2 группы: 1 –я группа детей с СЖ и «высоким» билирубином (более 35 мкмоль/л) – 114 детей; 2-я группа детей с СЖ и «низким» билирубином (менее 35 мкмоль/л) – 112 детей.

В группу сравнения включены 240 детей (139 мальчиков, 101 девочка) от 3 до 17 лет, поступавшие в отделение гастроэнтерологии (зав. отд. Давыденко Н.В) и нефрологии (зав. отд. Орехова С.Б.) с нормальным уровнем билирубина (таблица 2). В анамнезе также не было указаний на эпизоды желтухи.

Таблица 2

| Пол и возраст детей, входящих в состав групп |                            |         |                             |         |
|----------------------------------------------|----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| Отделение                                    | Основная группа<br>(n=226) |         | Группа сравнения<br>(n=240) |         |
|                                              | Гастро                     | Нефро   | Гастро                      | Нефро   |
| <b>Всего</b>                                 | 165                        | 61      | 158                         | 82      |
| <b>Мальчики/девочки</b>                      | (102/63)                   | (33/28) | (87/71)                     | (52/30) |
| <b>3-6 лет</b>                               | 10                         | 7       | 15                          | 27      |
| <b>Мальчики/девочки</b>                      | (7/3)                      | (2/5)   | (9/6)                       | (17/10) |
| <b>7-11 лет</b>                              | 36                         | 13      | 51                          | 24      |
|                                              | (19/17)                    | (6/7)   | (26/25)                     | (14/10) |
| <b>12-17 лет</b>                             | 119                        | 41      | 92                          | 31      |
| <b>Мальчики/девочки</b>                      | (76/43)                    | (25/16) | (52/40)                     | (21/10) |

Антропометрические показатели детей с СЖ при рождении сравнивали с массой и длиной тела при рождении у доношенных новорожденных (n=396) из неспециализированных родильных домов.

Дети из основной и контрольной групп были сравнимы по полу. По возрасту в группе сравнения больше детей 3-6 лет и 7-11 лет, относительно меньше подростков. Но это нивелируется тем, что, преимущественно, дети исследованы отдельно по возрастам. Там, где дети рассматриваются вне зависимости от возраста, использовались возрастные нормы показателей.

### **Критерии включения в основную группу:**

- дети от 3 до 17 лет
- при осмотре отмечена желтушность склер, слизистых, реже кожи
- повышение общего билирубина в сыворотке крови выше референсных значений, увеличение преимущественно за счет непрямой фракции
- исключены другие причины желтухи: гемолитическая анемия, вирусные гепатиты и иные заболевания печени, «подпеченочные» причины желтухи

### **Критерии включения в группу сравнения:**

- дети от 3 до 17 лет
- нормальный уровень общего билирубина и его фракций
- отсутствие в анамнезе указаний на эпизоды желтухи, кроме неонатальной и перенесенного гепатита А.

**Критерии исключения** (для основной группы и группы сравнения): наличие у ребенка в настоящее время вирусного гепатита или вирусоносительства, гемолиза, острой кишечной инфекции, эксикоза, проведение терапии препаратами, влияющими на рост детей (системные глюкокортикостероиды, соматотропный гормон), грубые пороки развития пищеварительной системы, пороки развития мочевой системы со сниженной азотвыделительной функцией почек, почечная недостаточность, хроническое воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит, болезнь Крона),

хромосомная патология, тяжелое заболевание нервной системы, наличие обтурационной желтухи.

**Методы исследования.** Всем детям проведено стандартное обследование.

Был собран анамнез жизни, в том числе наследственный анамнез, ранний анамнез. Проводился сбор жалоб, изучался анамнез заболевания со слов детей и их родителей (законных представителей), по данным медицинской документации.

Изучались основные причины госпитализации детей с СЖ. Для расчётов были использованы не более 3х основных жалоб (или причин госпитализации при отсутствии жалоб) от каждого пациента.

Всем детям был проведен осмотр. Осмотр осуществлялся врачами отделений гастроэнтерологии, нефрологии, сотрудниками кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова или непосредственно диссертантом.

Массу и длину тела детей при рождении изучали, используя данные медицинской документации и со слов родителей. Измерения детей проводились сразу после рождения. Показатели проанализированы с учетом уровня непрямого билирубина в старшем возрасте. Оценены массо-ростовые показатели детей с СЖ при рождении в соотношении со здоровыми доношенными новорожденными.

При поступлении в клинику измерялся рост и масса детей, оценивался тип телосложения. Измерение длины тела проводилось с использованием стандартного ростомера; измерение массы тела - с использованием стандартизированных весов.

При осмотре проводилась оценка цвета кожных покровов, склер и слизистых, толщина подкожного жирового слоя, пропорции тела, пальпация регионарных лимфатических узлов, осмотр зева, перкуссия и аускультация легких и сердца, осмотр, пальпация, перкуссия области живота и спины. Измерялась частота дыхания, сердечных сокращений, проводилось измерение артериального давления. Проведена общая оценка психического статуса, полового развития. Оценивались частота и характер стула, по данным анамнеза и за период

госпитализации, а также частота и объем мочеиспусканий, цвет мочи, наличие осадка.

Детям проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование (таблица 3).

Таблица 3

**Некоторые лабораторные и инструментальные методы обследования.**

| Метод исследования, показатель                    | обследованные дети в основной группе (n;%) | обследованные дети в группе сравнения (n;%) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Общий анализ крови                                | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| <u>Б/х крови:</u> определение фракций билирубина, | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| АЛТ, АСТ,                                         | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| мочевина, креатинин                               | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| общий белок                                       | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| ЛДГ                                               | 138; 61,1%                                 | 148; 61,7%                                  |
| ГГТ                                               | 138; 61,1%                                 | 148; 61,7%                                  |
| холестерин                                        | 207; 91,6 %                                | 233; 97,1%                                  |
| триглицериды                                      | 195; 86,3%                                 | 202; 84,2%                                  |
| общая амилаза                                     | 152; 67,3 %                                | 195; 81,3%                                  |
| панкреатическая амилаза                           | 67; 29,6%                                  | 55; 22,9%                                   |
| липаза                                            | 7; 3,1%                                    | 14; 5,8%                                    |
| латекс тест на H.pylori                           | 150; 66,4%                                 | 158; 65,8%                                  |
| общий анализ мочи                                 | 226; 100%                                  | 240; 100%                                   |
| амилаза мочи                                      | 140; 61,9%                                 | 166; 69,2%                                  |
| биохимический анализ суточной мочи                | 103; 45,6%                                 | 131; 54,6%                                  |
| генетическое обследование                         | 29; 12,8%                                  | -                                           |
| УЗИ брюшной полости                               | 193; 85,4%                                 | 190; 79,2%                                  |
| УЗИ почек                                         | 199; 88,1%                                 | 230; 95,8%                                  |
| ЭХО-КГ                                            | 8; 3,5%                                    | 10; 4,2%                                    |
| ЭКГ                                               | 108; 47,8%                                 | 104; 43,3%                                  |
| ФЭГДС                                             | 159; 70,4%                                 | 159; 66,3%                                  |
| ректороманоскопия                                 | 38; 16,8%                                  | 39; 16,3%                                   |
| колоноскопия                                      | 1; 0,4%                                    | -                                           |
| ирригография                                      | 1; 0,4%                                    | 3; 1,3%                                     |
| рентгенография кишечника с барием                 | 82; 36,3%                                  | 99; 41,3%                                   |
| рентгеноскопия желудка с барием                   | 9; 4,0%                                    | 4; 1,7%                                     |
| Σ детей                                           | 226                                        | 240                                         |

Лабораторное обследование проведено на базе Детской городской клинической больницы № 9 им.Г.Н.Сперанского.

В общем анализе крови обращали особое внимание на уровень эритроцитов и гемоглобина.

Всем детям были определены фракции билирубина сыворотки крови по методу Иендрассика-Гроффа. Референсные значения: общий билирубин 1,3-20,5 мкмоль/л, прямой билирубин 1,5 – 7,0 мкмоль/л. У детей из основной группы сравнивались уровни билирубина при поступлении в клинику отдельно по возрастам и по полу.

Также рассмотрены следующие биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, общий белок, амилаза общая и панкреатическая, липаза, холестерин, триглицериды, глюкоза, мочевины, креатинин. Рассмотрены основные показатели коагулограммы.

Проведен анализ крови для исключения вирусных гепатитов В (HBs антиген), С (поиск анти – HCV), части детей исключен вирусный гепатит А (анти- HAV IgM).

Для оценки инфицированности *H.pylori* проводился поиск антигена возбудителя в кале при помощи латекс теста на *H.pylori*.

Детям проведен общий анализ мочи, определен уровень амилазы мочи. 234 детям (50,2 %) проведен биохимический анализ суточной мочи. Сравнение проводилось среди детей до 7 лет и старше 7 лет отдельно в связи с особенностями нормативных показателей у детей до 7 лет и старше (таблица 4).

Таблица 4

**Нормальные показатели суточной экскреции оксалатов, уратов, кальция**

| Показатели | Дети младше 7 лет | Дети старше 7 лет | Единицы измерения |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Оксалаты   | до 115            | до 134,8          | Мкмоль/сут.       |
| Ураты      | до 2,0            | 2,4 – 6           | Ммоль/сут.        |
| Кальций    | 1,5 – 4,0         | 1,5 – 4           | Ммоль/сут.        |

*Проведено генетическое обследование* (Медико-генетический научный центр) 29 детям (12,8 %) из основной группы для поиска мутации в промоторном участке гена УГТ1А1.

**Инструментальные методы.** Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочевыделительной системы.

68,2% детей проведена ФЭГДС, при помощи которой оценивали внешний вид слизистой верхних отделов ЖКТ, наличие эрозий и язв в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке.

Состояние толстого кишечника оценивалось при помощи следующих методик: ректороманоскопии (проведена 16,5% детей), рентгенографии кишечника с барием (38,8%), ирригографии (0,9%), колоноскопии (проведена одному ребенку).

2,8% детей проведена рентгеноскопия желудка с барием.

Части детей проведено ЭКГ, ЭХО-КГ.

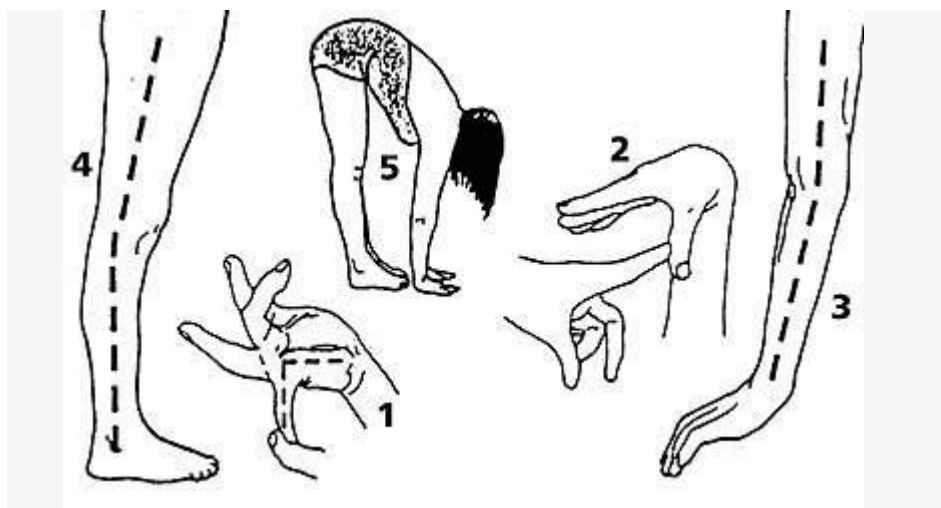
### **Комплексные методики**

Далее описаны некоторые методики подробно.

Для детальной характеристики массо-ростовых показателей при рождении дети были разделены на классы в зависимости от двух признаков одновременно. Была составлена корреляционная таблица, в которой первые три графы соответствуют трем основным классам с высокой корреляцией:  $M^0$  – значения, соответствующие «адаптивной норме», куда входят дети со средними показателями по двум признакам ( $M \pm 1/2\sigma$  – длина тела 50-52 см для обоих полов, масса для мальчиков 3250-3700 г, для девочек 3200 – 3650г), затем класс, который включает детей с большими массо-ростовыми показателями ( $M^+$ ), и класс, включающий детей с низкими массо-ростовыми показателями ( $M^-$ ). Также были сформированы дискоррелятивные классы:  $M^0M^-$ ,  $M^0M^+$ ,  $M^-M^0$ ,  $M^+M^0$ ,  $M^+M^-$ ,  $M^-M^+$  (первая «М» относится к длине, вторая - к массе тела) - с нарушением корреляции между длиной тела и массой при рождении. Показатели дискоррелятивных классов объединены следующим образом (за основу были взяты показатели роста): 1)  $M^-M^0$  и  $M^-M^+$ : рост ниже нормы, а масса нормальная или избыточная; 2)  $M^0M^-$  и  $M^0M^+$ : рост нормальный, а масса снижена или избыточная; 3)  $M^+M^0$  и  $M^+M^-$ : рост выше среднего, а масса в норме или снижена. Подробнее метод описан ранее [107].

Оценка антропометрических данных детей старше 3х лет выполнена по центильным таблицам (Юрьев В.В. с соавт., 2003г) [108]. Анализ показателей длины тела проведен в соответствии с возрастом. Оценивая рост, были взяты за среднее показатели 4-го «коридора»; 1, 2, 3 «коридоры» были объединены в группу рост «ниже среднего», 5,6,7 «коридоры» - рост «выше среднего». Масса детей оценена с помощью соотнесения фактического роста ребенка к массе (гармоничность физического развития) также по центильным таблицам. Гармоничному развитию соответствуют 3,4,5 «коридоры», 1,2 - дисгармоничному с «дефицитом массы тела»; 6,7 - дисгармоничному с «избытком массы».

Оценка наличия признаков так называемого гипермобильного синдрома (системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ)) производили в соответствии с Брайтоновскими критериями 1998г[109]. Данный метод представляет собой девятибалльную шкалу, оценивающую способность обследуемого выполнить пять движений (четыре парных для конечностей и одно для туловища и тазобедренных суставов). Бейтон предложил упрощенную модификацию ранее известного метода Carter и Wilkinson (1964). Движения представлены на рис. 2.



**Рисунок 2. Измерение объема движений**

Примечания. 1. Пассивное разгибание мизинца кисти более 90°. 2. Пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья. 3. Переразгибание в локтевом суставе более 10°. 4. Переразгибание в коленном суставе более 10°. 5. Передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах

В соответствии с Брайтоновскими критериями, для установления диагноза гипермобильного синдрома необходимо присутствие двух больших, одного большого и двух малых или четырех малых критериев.

### Большие критерии

- Счет по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом)
- Артралгия более 3 месяцев в четырех или большем количестве суставов

### Малые критерии

- Счет по шкале Бейтона 1-3
- Артралгия менее 3 месяцев в одном–трех суставах или люмбалгия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез
- Вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные в одном суставе
- Периартикулярные поражения более двух локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит)
- Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост  $> 1,03$ , соотношение верхний/нижний сегмент тела  $< 0,83$ , арахнодактилия)
- Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы
- Глазные признаки: нависающие веки, антимонголоидная складка или миопия
- Варикозные вены или грыжи, либо опущение матки/прямой кишки, геморрой.

Также были учтены следующие висцеральные признаки СНДСТ: недостаточность кардиального и пилорического сфинктеров, пролапсы клапанов сердца, пиелэктазия, цистоптоз, долихосигма, гастроптоз, колоноптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Диагноз СВД устанавливался с использованием методических рекомендаций «Соматоформные расстройства и вегето-сосудистая дистония у детей и подростков» [110]. Тип дистонии определялся при помощи таблицы Вейна А.М. с соавт. (1981), модифицированной для детей Белоконь Н. А. с соавт. (1987). В данной таблице используются клинические, электрофизиологические, лабораторные показатели. В норме ваготонических признаков должно быть не больше 6, а симпатикотонических – не больше 2. При увеличении количества тех или иных признаков делается заключение об исходном вегетативном статусе по ваготоническому или симпатикотоническому типу. При сочетании признаков из противоположных групп устанавливался СВД по смешанному типу (приложение1).

Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ПГЭР) был установлен с учетом жалоб на изжогу, отрыжку, а также на тошноту, боли в верхних отделах живота, нижней половине груди. Следует отметить, что не все дети в силу возраста могут объяснить, что такое изжога, поэтому, особенно среди детей младшего возраста, часто преобладают неспецифические жалобы. При проведении ФЭГДС были оценены изменения слизистой пищевода: умеренная или выраженная гиперемия стенок пищевода (в основном в нижней и средней трети), смещение переходной Z- линии выше положенного уровня более чем на 1 см, неравномерность переходной линии. Отдельно выделена форма ПГЭР с развитием эрозий пищевода[111].

Диагноз язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический эрозивный гастрит и/или дуоденит установлен по данным клинической картины, анамнеза болевого и диспепсического синдромов, наследственного анамнеза, данных осмотра, после проведения ФЭГДС.

Функция поджелудочной железы оценена при помощи следующих показателей: уровня общей и панкреатической амилазы крови, липазы крови, амилазы мочи. При сочетании диспепсии, абдоминального болевого синдрома и

повышения данных показателей выше референсных значений, можно говорить о нарушении экзокринной функции поджелудочной железы.

**Математические методы.** Для выявления типа распределения полученных данных (подчиняются или не подчиняются нормальному распределению) использовался метод Колмагорова-Смирнова.

Для характеристики данных, которые не описывались нормальным распределением (для получения средних величин билирубина в группах и др.) использовались показатели медианы и процентилей. Для сравнения между группами использовался непараметрический метод Манна-Уитни.

Для показателей, которые описывались нормальным распределением, пользовались методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (М), стандартного отклонения, стандартной ошибки средней. Сравнение между группами проведено при помощи ANOVA с критерием Даннета.

Для сравнения качественных признаков использовался метод расчета  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, при сравнении 3 и более групп применялась поправка Бонферони.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 17.0.

Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## **Глава 3. Результаты и обсуждение**

### **Часть 1. Клинические и параклинические характеристики детей с СЖ**

#### **3.1 Общая характеристика группы исследования**

Дети с СЖ, вошедшие в наше исследование, составили гетерогенную группу по возрасту, полу, степени выраженности желтухи, наличию патологии различных систем органов.

Наиболее часто дети с СЖ находились в отделении гастроэнтерологии. Также нами были обследованы дети из отделения нефрологии, куда дети с СЖ поступали реже.

Как правило, дети поступали не по поводу желтухи, а в связи с жалобами на боли в животе, отрыжку, изжогу, дискомфорт в животе, запоры. В отделение нефрологии дети поступали с симптомами интоксикации, дизурией, отеками, мочевым синдромом. Также поступали в плановом порядке для контрольного обследования в период клинической ремиссии хронической патологии ЖКТ и органов мочевой системы.

Специфических симптомов СЖ как по данным литературы, так и в настоящем исследовании, кроме волнообразной желтухи установить не удалось. Не выявлено связи между степенью повышения билирубина и количеством (выраженностью) жалоб у ребенка. Как при высоком общем билирубине (более 35 мкмоль/л) дети могли не предъявлять никаких жалоб, и самочувствие было удовлетворительное. Так и при незначительно повышенном билирубине могло иметь место обилие диспепсических, астенических жалоб.

Желтуха у детей с СЖ проявлялась в виде иктеричности склер, слизистых, реже лица и конечностей. Оттенок слизистых и кожи был «апельсиновый» или желтый, без бледности. При пограничных цифрах непрямого билирубина выявить иктеричность склер удавалось только при повторном прицельном осмотре после получения результатов биохимического исследования крови.

У детей с СЖ часто имеется множество неспецифических жалоб: быстрая утомляемость, головная боль, снижение аппетита, нарушение настроения.

Несмотря на неспецифичность клинической картины СЖ, были отмечены характерные внешние черты детей с СЖ, а также некоторые клинко-инструментальные феномены, которые будут описаны далее.

### 3.1.1 Генотип детей с СЖ

Мы располагаем данными о результатах генетического обследования 29 детей с СЖ. Результаты обследования приведены в таблице 5. В таблицу внесены тип мутации, данные о поле, возрасте и уровне билирубина.

Таблица 5

Данные детей, генетически обследованных на СЖ

|    | Генотип<br>УГТ1А1 | Общий<br>билирубин<br>(мкмоль/л) | Непрямой<br>билирубин<br>(мкмоль/л) | Прямой<br>билирубин<br>(мкмоль/л) | Возраст<br>(лет) | пол |
|----|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----|
| 1  | 7/7               | 124,3                            | 119,2                               | 5,1                               | 16               | м   |
| 2  | 7/7               | 120,0                            | 114,5                               | 5,5                               | 14               | м   |
| 3  | 7/7               | 116,0                            | 105,8                               | 10,2                              | 15               | м   |
| 4  | 7/7               | 111,1                            | 105,7                               | 5,4                               | 15               | м   |
| 5  | 7/7               | 88,4                             | 79,9                                | 8,5                               | 16               | м   |
| 6  | 7/7               | 88,0                             | 82,7                                | 5,3                               | 17               | м   |
| 7  | 7/7               | 80,6                             | 71,3                                | 9,3                               | 14,5             | м   |
| 8  | 7/7               | 72,0                             | 68,8                                | 3,2                               | 16               | м   |
| 9  | 7/7               | 60,6                             | 52,8                                | 7,8                               | 16,5             | ж   |
| 10 | 7/7               | 63,3                             | 49,9                                | 13,4                              | 16,5             | м   |
| 11 | 7/7               | 60,7                             | 45,7                                | 15                                | 17               | м   |
| 12 | 7/7               | 57,0                             | 49,3                                | 7,7                               | 16,5             | м   |
| 13 | 7/7               | 56,0                             | 45,4                                | 10,6                              | 16               | м   |
| 14 | 7/7               | 55,8                             | 48,7                                | 7,1                               | 14,5             | м   |
| 15 | 7/7               | 47,5                             | 38,5                                | 9                                 | 17,5             | м   |
| 16 | 7/7               | 47,4                             | 35                                  | 12,4                              | 14,5             | м   |
| 17 | 7/7               | 46,3                             | 33,8                                | 12,5                              | 14,5             | м   |
| 18 | 7/7               | 45,1                             | 34,3                                | 10,8                              | 12,5             | ж   |
| 19 | 7/6               | 44,8                             | 37,8                                | 7                                 | 16               | ж   |
| 20 | 7/7               | 44,2                             | 33,2                                | 11                                | 11               | м   |
| 21 | 7/7               | 42,6                             | 30,2                                | 12,4                              | 15,5             | м   |
| 22 | 7/6               | 41,6                             | 30,2                                | 11,3                              | 14               | м   |
| 23 | 7/7               | 37,3                             | 25,4                                | 11,9                              | 16               | м   |
| 24 | 7/6               | 37,0                             | 27,4                                | 9,6                               | 16               | м   |
| 25 | 7/7               | 35,5                             | 25,8                                | 9,7                               | 14,5             | ж   |
| 26 | 7/7               | 35,5                             | 27,5                                | 8,0                               | 11               | м   |
| 27 | 7/7               | 31,9                             | 22,4                                | 9,5                               | 14               | м   |
| 28 | 7/7               | 30,5                             | 21,6                                | 8,9                               | 11,5             | м   |
| 29 | 7/7               | 26,9                             | 19,9                                | 7,0                               | 17               | м   |

Примечание: 7/7 - удлинение промоторной части гена УГТ1А1 (ТА) 7 раз вместо 6 в гомозиготном состоянии. 7/6 – гетерозигота

У всех детей из основной группы, у которых был проведен генетический анализ, была выявлена мутация, характерная для СЖ. Несмотря на одну и ту же мутацию гена, степень выраженности желтухи была разная. В нашем исследовании у большинства генетически обследованных детей был выявлен «классический генотип» СЖ - удлинение промоутерной части гена UGT1A1 (ТА) 7 раз вместо 6 в гомозиготном состоянии - (ТА) 7/7 - 89,7% детей. Не встретили более редкие варианты (ТА)8 и (ТА)5. У троих пациентов (10,3%) выявлен гетерозиготный вариант - (ТА)7/6. Вероятно, это связано с тем, что были преимущественно обследованы дети с СЖ и «высоким» билирубином. В таблицу 5 данные о детях внесены по убыванию общего билирубина. Медиана общего билирубина у обследованных генетически детей составила 47,5 мкмоль/л. Среднее значение билирубина у гомозигот 56,0 мкмоль/л, тогда как дети – гетерозиготы находятся в нижней части таблицы, т.е. общий билирубин у них был ниже среднего для обследованных генетически больных. Ранняя манифестация (в первую - вторую декаду жизни) и «высокие цифры» билирубина характерны для «классического» генетического варианта СЖ.

У троих пациентов с «высоким» билирубином была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии. Хотя, по данным литературы, для гетерозигот характерен незначительный подъем общего и непрямого билирубина. Можно предположить, что у них имеются полиморфизмы других участков того же гена, которые снижают активность глюкуронилтрансферазы. Так в литературе описаны варианты того же гена (данного участка и других), которые влияют на степень снижения активности фермента и выраженность желтухи. Отсюда можно сделать вывод, что на степень выраженности желтухи при СЖ влияет как данный генетический полиморфизм, так и другие. Более ранняя манифестация и высокие цифры билирубина больше характерны для «классического» (ТА7/7) варианта СЖ.

### 3.1.2 Возраст установления диагноза; степень выраженности желтухи в зависимости от возраста и пола

#### 3.1.2.1 Возраст детей с СЖ

Был проанализирован возраст детей при постановке диагноза СЖ. Полученные данные представлены на рисунке 3. СЖ выявляли чаще у детей старше 10 лет, особенно у детей старше 13 лет ( $p < 0,05$ ). Дошкольники составили 7,5% детей из вошедших в основную группу, в предпубертатном возрасте (7-10 лет) были 13,7% детей, с 11 до 13 лет - 26,6% детей. Более половины наблюдений составили дети старше 13 лет: 52,2%.

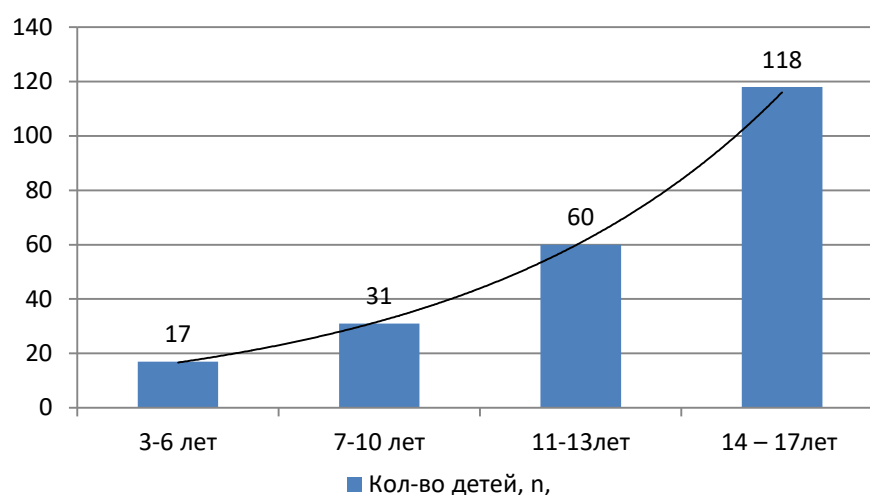


Рисунок 3. Распределение детей с СЖ по возрасту

С возрастом количество детей с СЖ растет, особенно с наступлением пубертатного периода с преобладанием детей старше 13 лет. Однако наличие СЖ у детей до 11 лет и даже до 7 лет не является редкостью. Установить диагноз СЖ, т.е. правильно определить причину желтухи у ребенка любого возраста является важным для подбора лечения.

#### 3.1.2.2 Особенности обмена билирубина у детей с СЖ в зависимости от возраста

Синдром желтухи являлся основным (обязательным) для СЖ.

Общий билирубин сыворотки крови составил у детей с СЖ от 21,6 до 124,3 мкмоль/л. Значения непрямого билирубина колебались от 13,7 до 119,2 мкмоль/л. Средний уровень непрямого билирубина составил 23,9 мкмоль/л, общего билирубина – 34,9 мкмоль/л. Средний уровень прямого билирубина 9,2 мкмоль/л.

Уровень общего и непрямого билирубина увеличивается с возрастом. Значительный рост общего и непрямого билирубина наблюдается у части детей с СЖ старше 10 лет (таблица 6).

Таблица 6

## Уровень фракций билирубина у детей с СЖ разного возраста

| Возраст, лет         | 3-6   | 7-10  | 11-13 | 14-17 | P                                            |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------------------|
| <b>Билирубин</b>     |       |       |       |       |                                              |
| <b>мкмоль/л</b>      |       |       |       |       |                                              |
| <b>ОбщБ,</b>         |       |       |       |       |                                              |
| <b>50 перцентиль</b> | 27,30 | 28,80 | 33,25 | 40,60 | <b>p<sub>3-10 &lt; 11-17</sub> &lt; 0,05</b> |
| <b>25 перцентиль</b> | 25,60 | 23,80 | 28,00 | 28,80 |                                              |
| <b>75 перцентиль</b> | 31,00 | 37,50 | 46,25 | 56,40 |                                              |
| <b>НепрБ,</b>        |       |       |       |       |                                              |
| <b>50 перцентиль</b> | 18,20 | 21,30 | 23,80 | 29,90 | <b>p<sub>3-10 &lt; 11-17</sub> &lt; 0,05</b> |
| <b>25 перцентиль</b> | 17,00 | 17,00 | 19,10 | 19,60 |                                              |
| <b>75 перцентиль</b> | 21,10 | 26,80 | 34,75 | 48,60 |                                              |
| <b>ПрБ,</b>          |       |       |       |       |                                              |
|                      |       |       |       |       | <b>Нет различий</b>                          |
| <b>50 перцентиль</b> | 9,10  | 9,00  | 9,90  | 9,10  |                                              |
| <b>25 перцентиль</b> | 8, 50 | 7,60  | 8,45  | 8,00  |                                              |
| <b>75 перцентиль</b> | 9,40  | 11,90 | 11,80 | 11,30 |                                              |

Примечание: ОбщБ - общий билирубин; НепрБ – непрямой билирубин; ПрБ – прямой билирубин

Значения общего и непрямого билирубина плазмы крови статистически не различались среди детей 3-6 и 7-10 лет. И уровень их был относительно невысок. Так до 11 лет не зафиксировано непрямого билирубина более 60 мкмоль/л. Непрямой билирубин более 40 был у 3 детей (6,3%) с 3 до 10 лет. Часто легкую субиктеричность склер можно было разглядеть только при прицельном осмотре после выявления повышенного билирубина в биохимическом анализе крови. Тогда как среди подростков клинические проявления желтухи были более выражены: у трети детей выявлялась не только иктеричность склер и слизистых, но и желтушность лица, реже конечностей. Значения общего и непрямого билирубина были у них значимо выше. Непрямой билирубин более 60 мкмоль/л был у 22 детей (12,4%). Более 80 - у 12 детей (6,7%), более 100 - у 6 детей (3,4%) старше 11 лет. Максимальное значение непрямого билирубина составило 119,2 мкмоль/л.

На рисунке 4 и 5 изображена зависимость уровня общего и непрямого билирубина от возраста детей. На данных рисунках видно, что билирубин растет с увеличением возраста детей. Коэффициент регрессии ( $r$ ) в обоих случаях  $\approx 0,3$ . Что говорит об умеренной связи между уровнем непрямого и общего билирубина плазмы крови и возрастом ребенка.

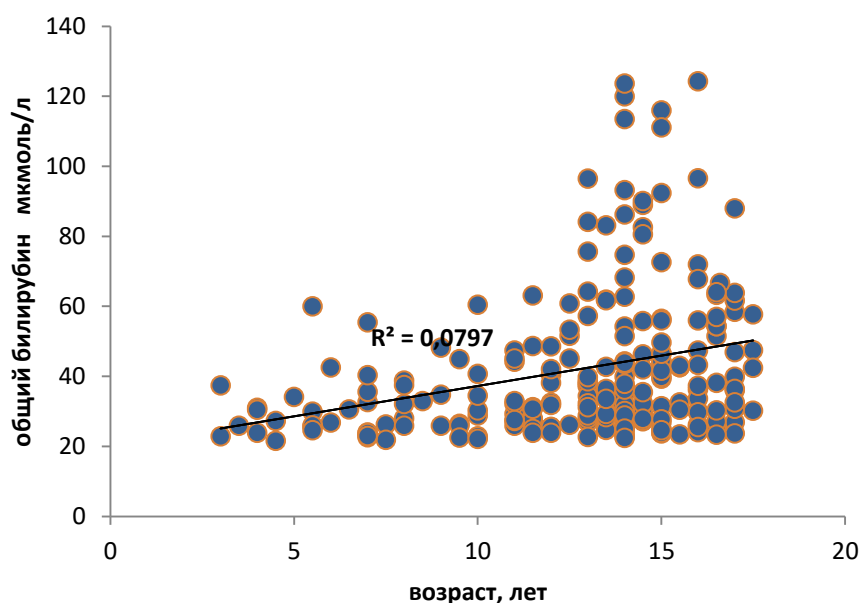
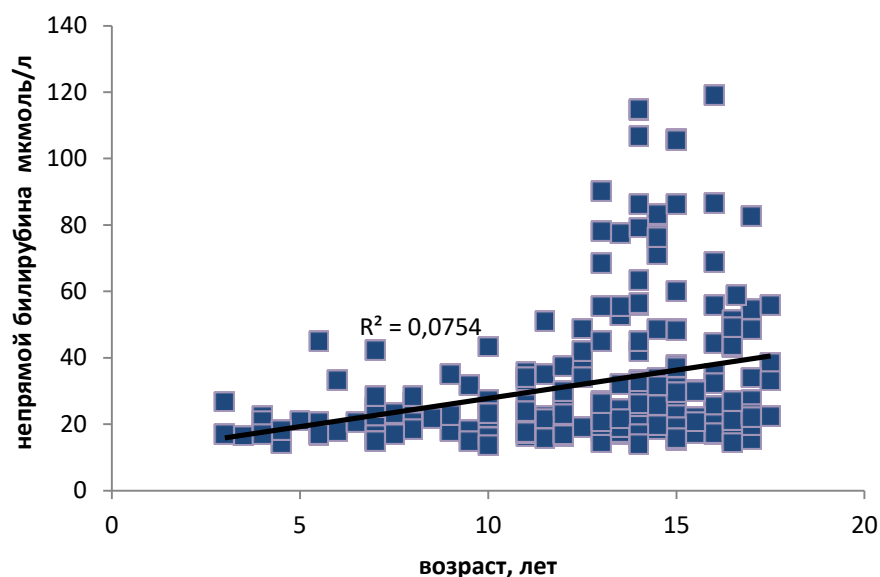


Рисунок 4. Зависимость общего билирубина от возраста детей



**Рисунок 5. Зависимость непрямого билирубина от возраста детей**

Вероятно, в подростковом возрасте, в период быстрого роста и полового созревания, происходит увеличение уровня непрямого билирубина, в связи с относительным снижением активности глюкуронилтрансферазы в печени под влиянием стероидных гормонов.

Уровень же прямого билирубина не зависел от возраста детей (рисунок 6) и не отклонялся от нормы столь значительно, в отличие от непрямого билирубина. Из чего можно сделать вывод об отсутствии связи между двумя параметрами. И, как видно из рисунка 7, прямой билирубин не всегда коррелирует со степенью повышения непрямого билирубина. Динамика значений непрямого билирубина лучше всего поддается описанию с помощью полиномиальной линии тренда: до уровня непрямого билирубина 30 - 50 мкмоль/л величина прямого билирубина также нарастает, но затем снижается до среднего уровня 8 мкмоль/л.

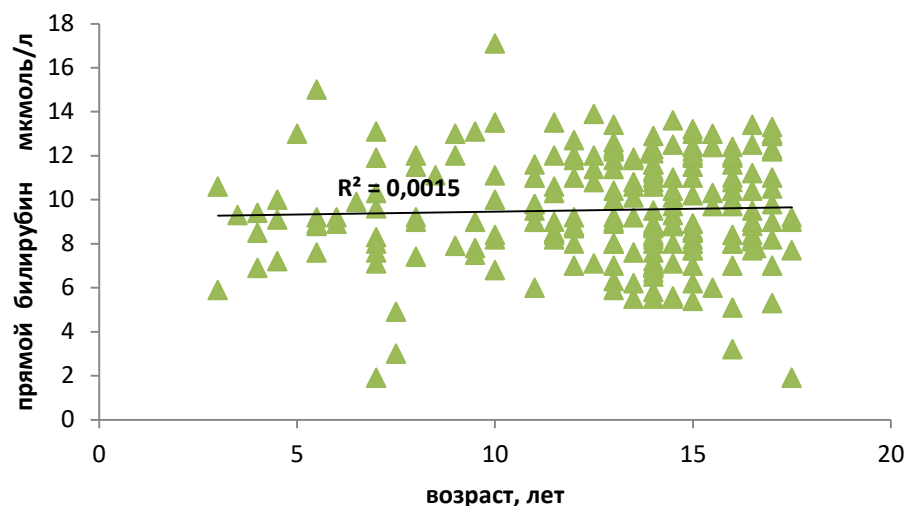


Рисунок 6. Зависимость прямого билирубина от возраста детей

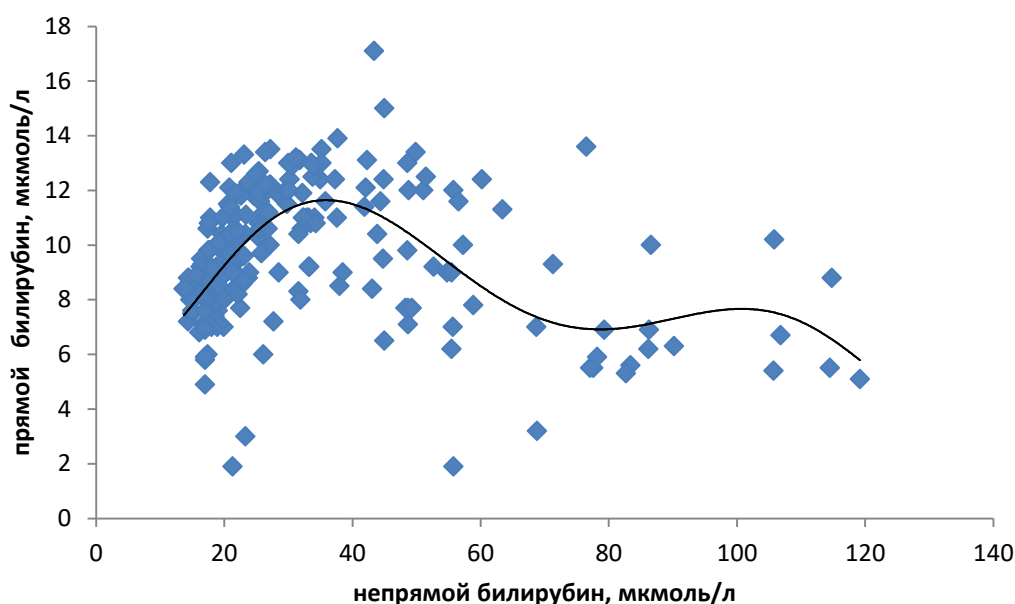


Рисунок 7. Уровень прямого билирубина в зависимости от степени повышения непрямого билирубина

По данным литературы, существует 2 различные ферментные системы в гепатоците: глюкуронилтрансферазная (связывание билирубина) и АТФ-зависимая транспортная система, которая переносит связанный билирубин через мембрану гепатоцита в желчь. Считается, что скорость конъюгации билирубина и перенос прямого билирубина через мембрану гепатоцита взаимосвязаны. Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что стимуляция переноса

билирубина в желчь происходит при достижении определенного порогового значения непрямым билирубином (около 40 мкмоль/л), следовательно, уровень прямого билирубина в крови снижается. Этим мы объясняем относительно низкие цифры прямого билирубина при выраженной непрямой гипербилирубинемии. Т.е. механизм вывода билирубина из клетки, как правило, при СЖ не затрагивается. Тогда как при невысоком уровне непрямого билирубина его значение не достигает порога, который стимулирует экскрецию (связывание) прямого билирубина в желчь.

### 3.1.2.3. Половой диморфизм у детей с СЖ

Изучено не только соотношение детей по полу при СЖ, но и разница полов в зависимости от рассматриваемой возрастной группы (таблица 7).

Соотношение детей с СЖ по полу мальчики:девочки составило 1,5:1. Количество мальчиков и девочек до полового созревания практически не различается, тогда как в подростковом возрасте относительное количество мальчиков увеличивается и достигает к 14 годам 2,6:1. Возможно, это связано с более сильным влиянием мужских половых гормонов на глюкуронилтрансферазную систему в печени.

Таблица 7

**Соотношение детей с СЖ по полу в зависимости от возраста**

| возраст, лет<br>пол | 3-6   | 7-10  | 11-13 | 14 – 17 | Σ     |
|---------------------|-------|-------|-------|---------|-------|
| Мальчики, п         | 9     | 14    | 27    | 85      | 135   |
| Девочки, п          | 8     | 17    | 33    | 33      | 91    |
| Мальчики/девочки    | 1,1:1 | 1:1,2 | 1:1,2 | 2,6:1*  | 1,5:1 |

Примечание: \*  $p < 0,05$

### 3.1.2.4. Уровень билирубина у детей с СЖ в зависимости от пола ребенка

Нами выявлены различия величины общего и непрямого билирубина в зависимости от пола у подростков 14-17 лет: у мальчиков фиксируются большие величины общего и непрямого билирубина, чем у девочек (таблица 8)  $p < 0,05$ .

Таблица 8

**Фракции билирубина в плазме крови в зависимости от пола и возраста детей с СЖ**

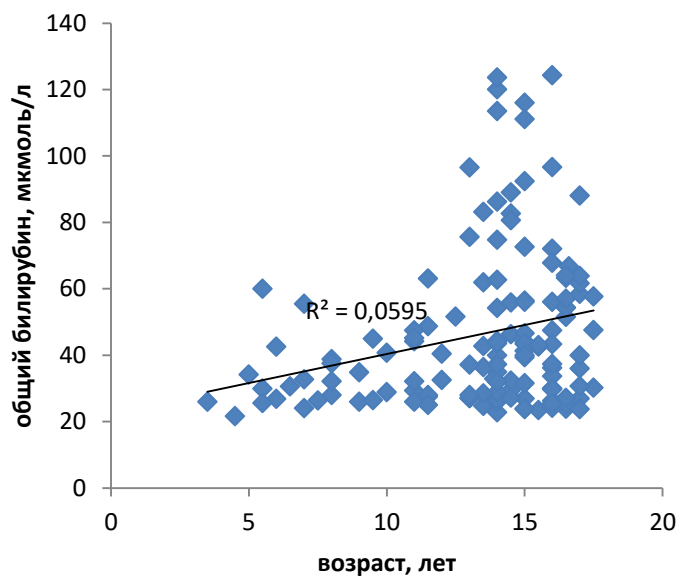
| Возраст, лет                                           | 3-6                            | 7-10                          | 11-13                         | 14-17                        | P                                                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>ОбщБ, мкмоль/л 50<sup>(25;75)</sup> процентиля</b>  |                                |                               |                               |                              |                                                        |
| <b>мальчики</b>                                        | 39,90 <sup>(25,90;34,10)</sup> | 32,4 <sup>(26,40;38,80)</sup> | 36,4 <sup>(28,00;48,70)</sup> | 43,40 <sup>(30,0;62,7)</sup> | <b>P<sub>3-10,11-17</sub></b><br><b>&lt;0,05</b>       |
| <b>девочки</b>                                         | 26,65 <sup>(24,25;30,75)</sup> | 25,9 <sup>(22,9;34,5)</sup>   | 32,9 <sup>(28,8;42,1)</sup>   | 32,6 <sup>(27,4;42,4)</sup>  | <b>P<sub>3-10,11-17</sub></b><br><b>&lt;0,05</b>       |
| <b>P</b>                                               | -                              | -                             | -                             | <b>p&lt;0,05</b>             |                                                        |
| <b>НепрБ, мкмоль/л 50<sup>(25;75)</sup> процентиля</b> |                                |                               |                               |                              |                                                        |
| <b>мальчики</b>                                        | 20,70 <sup>(16,8;21,10)</sup>  | 22,95 <sup>(18,8;27,2)</sup>  | 26,10 <sup>(19,00;35,8)</sup> | 32,2 <sup>(20,0;51,5)</sup>  | <b>P<sub>3-10,11-13,14-17</sub></b><br><b>&lt;0,05</b> |
| <b>девочки</b>                                         | 17,65 <sup>(17,0;21,8)</sup>   | 18,5 <sup>(16,1;23,4)</sup>   | 22,6 <sup>(19,2;30,1)</sup>   | 22,3 <sup>(17,8;31,6)</sup>  | <b>P<sub>3-10,11-17</sub></b><br><b>&lt;0,05</b>       |
| <b>P</b>                                               | -                              | -                             | -                             | <b>p&lt;0,01</b>             |                                                        |

Примечания: ОбщБ - общий билирубин; НепрБ – непрямо́й билирубин

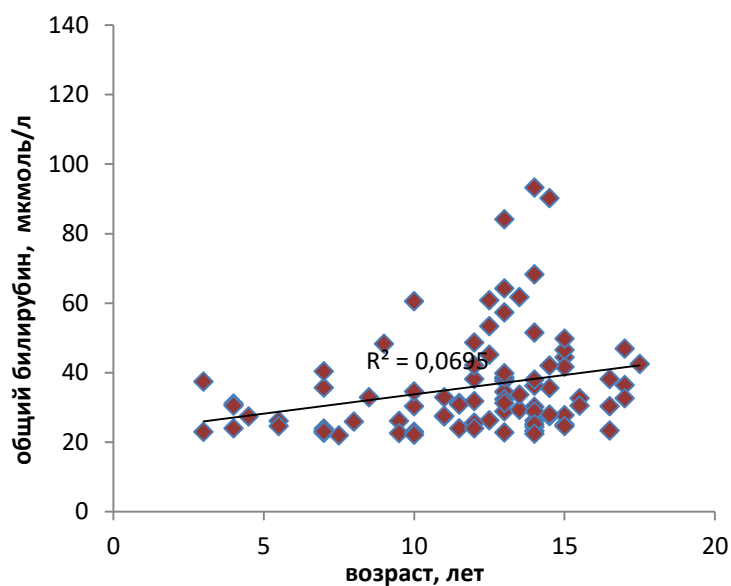
В 3х предыдущих возрастных группах разницы уровня общего и непрямого билирубина по полу не выявлено. При СЖ имеет место не только преобладание мужского пола среди подростков, но и увеличение степени выраженности гипербилирубинемии у мальчиков 14-17 лет по сравнению с девочками. Также обращает на себя внимание возраст, в котором происходит скачок уровня общего и непрямого билирубина в зависимости от пола ребенка: увеличение уровня данных показателей у девочек происходит в возрасте 11-13 лет, тогда как у мальчиков позже – 14-17 лет. Затем у девочек 14-17 лет средний

уровень общего и непрямого билирубина не нарастает по сравнению с 11-13 годами. Это, вероятно, связано с тем, что половое созревание и скачок роста у девочек начинается раньше и заканчивается раньше, чем у мальчиков. Это приводит к более раннему снижению активности глюкуронилтрансферазной системы печени и стабилизация уровня билирубина у девочек происходит раньше.

Уровень общего и непрямого билирубина у мальчиков с возрастом нарастает более значительно, чем у девочек (рисунки 8,9).



**Рисунок 8. Зависимость общего билирубина от возраста у мальчиков**



**Рисунок 9. Зависимость уровня общего билирубина от возраста у девочек**

Тогда как прямой билирубин не различался в зависимости от пола ребенка. Следовательно, уровень половых гормонов не влияет на активность транспортных механизмов, переносящих прямой билирубин в желчь при СЖ.

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что глюкуронилтрансферазная система девочек более устойчива, чем у мальчиков.

*Клинический пример 1.* Данное наблюдение иллюстрирует подъем общего и непрямого билирубина в подростковом возрасте.

Пациент В. впервые поступил в отделение гастроэнтерологии ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского в возрасте 10 лет. Ребенок госпитализирован в плановом порядке в связи с усилением болей в животе.

Из анамнеза известно, что ребенок с 6 лет жалуется на боли в животе без четкой локализации. При обследовании в 7 лет была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в активной фазе. Получал лечение амбулаторно.

Семейный анамнез отягощен по язвенной болезни желудка. Раннем анамнез: ребенок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре, от 1 срочных родов, масса – 3860г, рост – 51 см. Ранний адаптационный период протекал без особенностей. Рос и развивался по возрасту.

При поступлении состояние удовлетворительное. Жалобы на периодические боли в животе. Физическое развитие среднее, гармоничное (рост - 143 см, масса - 38,4 кг). Кожные покровы, видимые слизистые чистые. Сердечно – легочная деятельность удовлетворительная. Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот обычной формы, доступен глубокой пальпации, болезненный в верхних отделах, по ходу толстой кишки, симптомы холепанкреатопатии положительные. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание не нарушено. По данным лабораторных методов исследования обращает на себя внимание билирубин общий – 28,4 мкмоль/л, билирубин не прямой - 20,4 мкмоль/л, прямой - 8,0 мкмоль/л. Суточный биохимический анализ мочи: оксалаты – 315.0 (норма до 134)мкмоль/сут.

При ФЭГДС выявлены множественные неактивные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки (рубцы). Распространенный гастрит. Эрозивный бульбит.

Установлен диагноз: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Хронический гастрит, хронический дуоденит в стадии обострения. Доброкачественная гипербилирубинемия. Метаболическая нефропатия (оксалурия).

*При повторной госпитализации в 15 лет.*

Жалобы на периодические боли в животе.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Подросток нормостенического типа телосложения, удовлетворительного питания. Физическое развитие выше среднего, гармоничное (рост 177 см, масса 64,2кг). Кожные покровы – бледно-розовые, чистые. Видимые слизистые иктеричные. Живот обычной формы, равномерно участвует в акте дыхания, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Пузырные симптомы отрицательные. Печень у края реберной дуги, при пальпации край печени плотно-эластичной консистенции, безболезненный, селезенка не пальпируется. Стул - регулярный, оформленный. По остальным органам и системам без особенностей.

Билирубин при настоящей госпитализации: общий – 45 мкмоль/л, непрямой – 36 мкмоль/л, прямой – 9,0 мкмоль/л. Генетически подтвержден СЖ: в промоутерном участке гена UGT1A1 найдена мутация (ТА)<sup>7</sup> в гомозиготном состоянии.

По данным ФЭГДС: неактивные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Невыраженный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (стадия ремиссии). Хронический гастрит, хронический дуоденит, умеренное обострение. Дуоденогастральный рефлюкс. Синдром Жильбера.

Заключение: у ребенка имеет место сочетание СЖ и патологии желудочно-кишечного тракта. Уровень непрямого и общего билирубина увеличился с наступлением пубертатного периода, уровень прямого билирубина значимо не повысился. Так следует отметить и следующие особенности у подростка с СЖ, которые мы обсуждаем в данной работе: физическое развитие выше среднего, экскреция оксалатов повышена.

### **3.1.3 Особенности физического развития детей с СЖ при рождении**

Дети с СЖ были доношенные, несмотря на генетический синдром. Проведенный анализ не выявил различий массо-ростовых показателей при рождении у детей, имеющих СЖ с разным уровнем повышения билирубина. Поэтому данные по длине тела и массе при рождении объединены в одну группу.

Детальный анализ с учетом двух признаков (масса и длина тела) одновременно показал, что между детьми с СЖ и здоровыми новорожденными

имеются существенные различия (таблица 9). Среди детей с СЖ больше детей, у которых рост преобладал над массой ( $M^+M^0$ ;  $M^+M^-$ ), в то же время меньше детей с низкими значениями массы и роста одновременно ( $M^-$ ). Также несколько снижено количество детей со средними показателями.

Таблица 9

**Распределение детей с СЖ при рождении и здоровых  
новорожденных по классам, выделенным с учетом антропометрических  
признаков**

| Обследованные<br>дети | Класс антропометрических признаков |       |                                 |                      |                      |                                 | $\Sigma$ | $\chi^2$                                       |
|-----------------------|------------------------------------|-------|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------|------------------------------------------------|
|                       | $M^0$                              | $M^+$ | $M^-$                           | $M^0M^-$<br>$M^0M^+$ | $M^-M^0$<br>$M^-M^+$ | $M^+M^0$<br>$M^+M^-$            |          |                                                |
| Дети с СЖ             |                                    |       |                                 |                      |                      |                                 |          | <b><math>p &lt; 0,001</math></b><br><br>31,309 |
| п                     | 54                                 | 45    | 12                              | 40                   | 2                    | 22                              | 175      |                                                |
| %                     | 30,9                               | 25,7  | 6,9                             | 22,9                 | 1,1                  | 12,5                            | 100,0    |                                                |
| Здоровые дети         |                                    |       |                                 |                      |                      |                                 |          |                                                |
| п                     | 145                                | 85    | 55                              | 95                   | 7                    | 9                               | 396      |                                                |
| %                     | 36,6                               | 21,4  | 13,9                            | 24,0                 | 1,8                  | 2,3                             | 100,0    |                                                |
| P                     |                                    |       | <b><math>p &lt; 0,05</math></b> |                      |                      | <b><math>p &lt; 0,05</math></b> |          |                                                |

Эти данные указывают на особенности внутриутробного развития детей с СЖ; у них нарушена корреляция с преобладанием роста над массой тела.

### 3.1.4 Особенности постнатального роста детей с СЖ

**Особенности длины тела у детей с СЖ.** У детей старше 3х лет с СЖ также были выявлены особенности физического развития. Дети с общим билирубином больше 35 мкмоль/л (1 группа) имели более высокий рост, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Среди детей с СЖ из первой группы преобладали дети с ростом «выше среднего» - 66,7% детей, а среди детей без СЖ «высоких»

было 48,3%. Вторая группа детей с СЖ и общим билирубином меньше 35 мкмоль/л не отличалась от группы сравнения – 47,6%.

Дети с ростом «выше среднего» преобладают в 1 группе, тогда как во 2 группе и в группе сравнения количество детей со средним ростом и ростом «выше среднего» приблизительно одинаково (таблица 10).

Таблица 10

**Особенности роста детей с синдромом Жильбера в возрасте от 3 до 17 лет в зависимости от уровня общего билирубина**

| Уровень<br>общего<br>билирубина<br><br>Рост детей | 1. Больше<br>35мкмоль/л,<br>Группа 1,<br>(n, %) | 2. Меньше<br>35мкмоль/л,<br>Группа 2,<br>(n, %) | 3.<br>Группа<br>сравнения,<br>(n, %) | <b>p</b>                         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <b>А. Ниже<br/>среднего</b>                       | 3 3,2%                                          | 8 7,6%                                          | 14 6,9%                              |                                  |
| <b>Б.Средний</b>                                  | 28 30,1%                                        | 47 44,8%                                        | 91 44,8%                             | <b>p<sub>1-2,3</sub>&lt;0,1</b>  |
| <b>В. Выше<br/>среднего</b>                       | 62 66,7%                                        | 50 47,6%                                        | 98 48,3%                             | <b>p<sub>1-2,3</sub>&lt;0,05</b> |
| <b>Σ</b>                                          | 93                                              | 105                                             | 203                                  |                                  |
| <b>P</b>                                          | <b>p<sub>Б-В</sub>&lt;0,05</b>                  |                                                 |                                      |                                  |

Средний рост был у 30,1% детей из 1 группы, тогда как у детей из 2 группы 44,8% и 44,8% в группе сравнения ( $p<0,1$ ). Количество детей с низким ростом не различалось в трех группах.

Дети с СЖ и общим билирубином больше 35 мкмоль/л отличаются от своих сверстников с нормальным билирубином или незначительным повышением билирубина тем, что среди них преобладают дети с ростом «выше среднего».

**Масса детей с СЖ.** При оценке гармоничности физического развития детей нами выявлены следующие особенности: среди детей из 1 группы было меньше детей с избыточной массой тела (10,8%), чем в группе сравнения

(23,6%) и во 2й группе (26,7%) ( $p<0,05$ ). Дефицит массы тела отмечен у 7,5% детей с СЖ из 1 группы, у 9,5% с СЖ из 2 группы и лишь у 3,0% детей без СЖ (таблица 11).

Таблица 11

**Гармоничность развития детей с СЖ в возрасте от 3 до 17 лет в зависимости от уровня общего билирубина**

| Уровень<br>общего<br>билирубина | 1. Больше<br>35мкмоль/л,<br>Группа 1,<br>(n, %) | 2. Меньше<br>35мкмоль/л,<br>Группа 2,<br>(n, %) | 3.<br>Группа<br>сравнения,<br>(n, %) | р                |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Дефицит<br>массы тела           | 7<br>7,5%                                       | 10<br>9,5%                                      | 6<br>3,0%                            | -                |
| Гармоничное<br>развитие         | 76<br>81,7%                                     | 67<br>63,8%                                     | 149<br>73,4%                         | -                |
| Избыток<br>массы тела           | 10<br>10,8%                                     | 28<br>26,7%                                     | 48<br>23,6%                          | $p_{1-2,3}<0,05$ |
| $\Sigma$                        | 93                                              | 105                                             | 203                                  |                  |

У детей с СЖ в постнатальном периоде, как и в случае с новорожденными, имело место увеличение длины тела в большей степени, чем массы. Анализ полученных данных выявил закономерность в развитии детей с СЖ: рост преобладает над массой как к моменту рождения, так и в течение дальнейшего развития ребенка.

### **3.1.5 Системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей с СЖ**

В настоящем исследовании встречались различные признаки СНДСТ как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица 12). Статистически значимых различий по частоте встречаемости различных признаков у детей с СНДСТ между группами не выявлено.

Таблица 12

**Некоторые признаки соединительнотканной дисплазии у детей с СЖ и СНДСТ**

| Признак                                       | Дети с СЖ и<br>ОбщБ >35<br>мкмоль/л<br>(n) | Дети с СЖ и<br>ОбщБ <35<br>мкмоль/л<br>(n) | Группа<br>сравнения<br>(n) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| Гипермобильность суставов                     | 18                                         | 9                                          | 15                         |
| Высокорослость                                | 15                                         | 10                                         | 10                         |
| Дефицит массы тела                            | 2                                          | 4                                          | 3                          |
| Повышенная эластичность кожи                  | 5                                          | 4                                          | 6                          |
| Нарушение осанки, сколиоз                     | 13                                         | 4                                          | 9                          |
| Плоскостопие                                  | 5                                          | 1                                          | 2                          |
| Деформация грудной клетки                     | 3                                          | 1                                          | 3                          |
| Готическое небо                               | 1                                          | 1                                          | 3                          |
| Нарушение роста зубов                         | 3                                          | 1                                          | 2                          |
| Нестабильность шейного отдела<br>позвоночника | 4                                          | 0                                          | 1                          |
| Аномалия Киммерли                             | 2                                          | 0                                          | 0                          |
| Дисплазия тазобедренных<br>суставов           | 0                                          | 1                                          | 1                          |
| Миопия                                        | 2                                          | 2                                          | 1                          |
| Паховая грыжа                                 | 1                                          | 3                                          | 1                          |
| Пупочная грыжа                                | 1                                          | 0                                          | 1                          |
| Повышенная подвижность почек<br>и нефроптоз   | 5                                          | 0                                          | 2                          |
| Колоноптоз                                    | 2                                          | 1                                          | 5                          |
| Долихосигма                                   | 0                                          | 0                                          | 2                          |
| Пиелозктазия                                  | 0                                          | 1                                          | 3                          |
| ПГЭР                                          | 6                                          | 2                                          | 2                          |
| Пролапс трикуспидального<br>клапана           | 2                                          | 0                                          | 0                          |
| Пролапс митрального клапана                   | 6                                          | 1                                          | 2                          |
| Пролапс аортального клапана                   | 1                                          | 0                                          | 0                          |
| Пузырно-мочеточниковый<br>рефлюкс             | 1                                          | 2                                          | 0                          |
| Нейрогенная дисфункция<br>мочевого пузыря     | 0                                          | 2                                          | 1                          |
| Энкопрез                                      | 0                                          | 1                                          | 3                          |
| Анальные трещины                              | 1                                          | 0                                          | 0                          |
| Σ детей с СНДСТ                               | 24                                         | 11                                         | 22                         |

Примечания: ОбщБ - общий билирубин, ПГЭР – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, СНДСТ - системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Суставные признаки были представлены: переразгибанием в локтевых, коленных суставах, повышенной подвижностью в суставах кисти. У детей с СНДСТ часто встречались высокорослость (61%), дефицит массы тела (16%). У 26% детей отмечалось повышение эластичности кожи. Слабость апоневрозов была представлена: паховыми или пупочной грыжей, слабостью пупочного кольца, расхождением мышц белой линии живота. Были обнаружены различные висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани: колоноптоз, гастроптоз, трансверзоптоз, долихосигма, мегаректум, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, привратника, гастроэзофагеальный пролапс, повышенная подвижность почек, нефроптоз, пролапсы клапанов сердца, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие.

У детей с СНДСТ из групп исследования и сравнения мы находили различную ортопедическую патологию, которая часто ассоциирована с СНДСТ: плоскостопие, сколиоз, нарушение осанки, нестабильность шейного отдела позвоночника, аномалию Киммерли, деформацию грудины.

Тогда как частота выявления СНДСТ у детей с СЖ имеет особенности (таблица 13).

Таблица 13

**Частота системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с СЖ**

| Уровень<br>общего<br>билирубина<br>Возраст,<br>лет | ОбщБ >35<br>мкмоль/л<br>Группа1<br>(n, %) | ОбщБ <35<br>мкмоль/л<br>Группа2<br>(n, %) | Группа<br>сравнения<br>(n, %) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| 7-11                                               | СНДСТ, n                                  | 1                                         | 2                             |
|                                                    | %                                         | 6,7                                       | 6,7                           |
|                                                    | Σ                                         | 15                                        | 30                            |
| 12-17                                              | СНДСТ, n                                  | 23                                        | 9                             |
|                                                    | %                                         | 28,4*                                     | 14,3                          |
|                                                    | Σ                                         | 81                                        | 63                            |

Примечания: ОбщБ - общий билирубин; \*различия значимы,  $p < 0,05$

В нашем исследовании данный синдром встречался с одинаковой частотой в трех группах у детей с 7 до 11 лет. Различия значимы между детьми 12-17 лет из 1 группы и группой сравнения: 28,4% и 9,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ). 2 группа детей является промежуточной - 14,3% детей имели СНДСТ. Следовательно, дети с СЖ чаще имеют признаки СНДСТ при уровне общего билирубина больше 35 мкмоль/л, начиная с подросткового возраста.

Таким образом, было показано, что существует связь между СНДСТ и СЖ. Он чаще встречается у подростков с СЖ с высоким билирубином.

*Клинический пример 2.* Больная А. 13 лет. Поступила в отделение нефрологи по поводу обострения инфекции мочевой системы (боли в животе, лейкоцитурия).

Ранний анамнез: девочка от 5й беременности, 3 родов. Первая беременность самопроизвольный аборт на сроке 8 недель, 2 я беременность роды на 28 неделе двойней, дети умерли на 2 сутки. 3-я, 4-я беременность - роды мальчик и девочка здоровы. Данная беременность протекала на фоне токсикоза, анемии в 1 триместре. Роды в срок, самостоятельные, стремительные. Масса тела при рождении 3320г, рост 51см. По шкале Апгар оценена 8/9 баллов. На первом году росла и развивалась по возрасту.

Наследственность: мать в детстве перенесла острый пиелонефрит.

Анамнез заболевания: впервые лейкоцитурия в 2 года, обнаружены синехии малых половых губ, вульвит. Впервые пиелонефрит установлен в 5 лет, когда заболела остро с подъемом температуры и массивной лейкоцитурией. С этого же времени отмечается дневное недержание мочи. В 6 лет при обследовании выявлен двухсторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3 степени. В связи с рецидивированием ИМС в 6,5 лет была проведена эндоскопическая коррекция.

Несмотря на проводимую терапию, продолжались обострения ИМС. В 8 лет при цистоскопии обнаружен катарально-гранулематозный цистит. Повторно госпитализировалась по поводу обострения инфекции.

Впервые повышение общего билирубина выявлено в 8 лет - 27 мкмоль/л, непрямого – 19,0 мкмоль/л. Уровень общего билирубина при настоящей госпитализации (13лет) составил 33,6 мкмоль/л; непрямого - 21,7 мкмоль/л, прямого 11,9 мкмоль/л. Другие причины желтухи были исключены.

При осмотре: рост выше среднего - 168 см, достаточного питания. Масса 58кг. Иктеричность твердого неба, краевая иктеричность склер. Переразгибание локтевых суставов,

переразгибание пальцев рук, достает ладонями пола при наклоне вперед. Кожа бледно-розовая, тонкая, повышенная эластичность кожи. Воронкообразная деформация грудины. Сохраняется дневное недержание мочи, редко энкопрез. При дополнительном обследовании обращает на себя внимание оксалурия - 324мкмоль/сут.

У ребенка имеет место СНДСТ: высокорослость, гипермобильность суставов, повышенная эластичность кожи, ПМР в анамнезе, дневное недержание мочи, энкопрез.

Заключение: у девочки – подростка с СЖ, синдромом СНДСТ, ПМР в анамнезе, оксалурией имеет место течение ИМС (хронический пиелонефрит, хронический цистит) с частыми обострениями, энурез, энкопрез. Мы считаем, что наличие СЖ является не случайным совпадением, а вносит вклад в общую картину болезни.

### **3.1.6 Частота синдрома вегетативной дисфункции у детей с СЖ**

У детей с СЖ предпубертативного и пубертативного возраста наблюдалась высокая частота синдрома вегетативной дисфункции (СВД). Дети с СЖ предъявляли большое количество жалоб на головную боль, боли в животе, нарушение самочувствия. Среди детей с СЖ часто встречаются такие симптомы как мнительность, ипохондрия, тревожность. Это заставляет детей и их родителей обращаться к врачам различных специальностей: кардиологу, неврологу, психоневрологу, гастроэнтерологу, эндокринологу. Что приводит к назначению большого количества обследований, в том числе и инвазивных. В стационаре это ведет к удлинению сроков госпитализации. В большинстве случаев жалобы не имели под собой органического субстрата, или выявленные отклонения (например, перегиб желчного пузыря, нестабильность шейного отдела позвоночника, катаральный гастрит) не всегда являются достаточным основанием для развития интенсивного болевого синдрома, диспепсии, нарушения самочувствия.

Дети имеют множество функциональных диагнозов: СВД, астеноневротический синдром, головные боли напряжения.

Помимо жалоб у детей с СЖ отмечаются такие признаки СВД как стойкий красный дермографизм, акроцианоз, мраморность кожных покровов,

гипергидроз ладоней и стоп, синкопальные состояния, понижение артериального давления или признаки лабильной артериальной гипертензии.

Дети с СЖ имеют особенности вегетативного статуса. У детей с СЖ с «высоким» билирубином (1 группа) чаще встречался СВД по ваготоническому типу - у 16% детей, с СЖ и «низким» билирубином (2 группа) у 11,4 % детей, в группе сравнения у 7,1% детей ( $p < 0,05$ ).

СВД по смешанному типу встречался в 1 группе (с общим билирубином больше 35 мкмоль/л) у 31,0% детей, во 2 группе (общий билирубин меньше 35 мкмоль/л) у 17,1% и группе сравнения у 30% детей - статистически значимой различий не выявлено.

СВД по симпатикотоническому типу выявлен только у одного ребенка из второй группы.

Получены данные, что дети с СЖ и общим билирубином более 35 мкмоль/л страдали чаще СВД по ваготоническому типу по сравнению с детьми без СЖ.

Обнаружены особенности работы сердца у детей с СЖ в зависимости от степени повышения общего и непрямого билирубина. Дисфункция синусового узла вегетативного характера с развитием брадикардии и брадиаритмии выявлена у 20% детей из первой группы, тогда как у детей из группы сравнения - у 5,7% детей соответственно ( $p < 0,05$ ); 2 группу можно считать промежуточный по частоте данных состояний - 13,3% .

Дети с СЖ и «высоким» билирубином чаще, чем группе сравнения, имели признаки СВД по ваготоническому типу, а также особенности ритма сердца: склонность к брадикардии и брадиаритмии.

### **3.1.7 Уровень гемоглобина и эритроцитов у детей с СЖ**

В нашем исследовании получено, что средний уровень гемоглобина среди мальчиков старше 12 лет был достоверно выше, чем у мальчиков без гипербилирубинемии (таблица 14). Различий между мальчиками старше 12 лет

из 1 и 2 группы не выявлено. Уровень гемоглобина у мальчиков в группах с 7-11 и 3-6 лет статистически не различался.

Количество эритроцитов статистически достоверно различалось между мальчиками старше 12 лет с СЖ из 2 группы и группой сравнения. Различий в других возрастных группах не выявлено.

Таблица 14

**Показатели гемограммы у мальчиков**

|                               | Возраст, лет    |                  |                      |                      |                  |                      |                       |                  |
|-------------------------------|-----------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
|                               | 3-6             |                  | 7-11                 |                      |                  | 12-16                |                       |                  |
|                               | СЖ              | Группа<br>срав-я | общБ >35<br>мкмоль/л | общБ <35<br>мкмоль/л | Группа<br>срав-я | общБ >35<br>мкмоль/л | общБ < 35<br>мкмоль/л | Группа<br>срав-я |
| Нб, г/л                       | 132,00<br>±4,09 | 127,96<br>±2,09  | 137,54<br>±3,38      | 132,00<br>±2,60      | 133,60<br>±1,56  | 153,42*<br>±1,28     | 155,30*<br>±2,22      | 144,86<br>±1,30  |
| Эр-ты,<br>10 <sup>12</sup> /л | 4,54<br>±0,245  | 4,69<br>±0,068   | 4,84<br>±0,109       | 4,69<br>±0,099       | 4,70<br>±0,062   | 5,11<br>±0,034       | 5,29*<br>±0,074       | 5,01<br>±0,045   |

Примечание: общБ - общий билирубин; \*различия значимы,  $p < 0,05$

Уровень гемоглобина и эритроцитов у девочек не различался между детьми с СЖ и из группы сравнения в трех возрастных категориях (таблица 15).

Таблица 15

**Показатели гемограммы у девочек**

|                               | Возраст, лет    |                  |                       |                       |                  |                      |                       |                  |
|-------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
|                               | 3-6             |                  | 7-11                  |                       |                  | 12-16                |                       |                  |
|                               | СЖ              | Группа<br>срав-я | общБ > 35<br>мкмоль/л | общБ < 35<br>мкмоль/л | Группа<br>срав-я | общБ >35<br>мкмоль/л | общБ < 35<br>мкмоль/л | Группа<br>срав-я |
| Нб, г/л                       | 129,63<br>±2,87 | 130,44<br>±2,24  | 136,0<br>±2,90        | 133,11<br>±1,86       | 134,18<br>±1,27  | 135,90<br>±1,80      | 133,70<br>±1,50       | 135,52<br>±1,29  |
| Эр-ты,<br>10 <sup>12</sup> /л | 4,62<br>±0,119  | 4,65<br>±0,093   | 4,63<br>±0,175        | 4,58<br>±0,081        | 4,76<br>±0,063   | 4,71<br>±0,064       | 4,66<br>±0,072        | 4,74<br>±0,056   |

Примечание: ОбщБ - общий билирубин

У мальчиков подростков выявлено повышение билирубина по сравнению с детьми без СЖ. Стимуляция гемопоэза у мальчиков с СЖ может быть связана как с конституциональными особенностями (высокий рост), так и с прямым действием билирубина на гемопоэз.

Причиной повышения гемоглобина и эритроцитов у мальчиков-подростков с СЖ может являться повышенная кислотность желудка, которая часто сопутствует синдрому вегетативной дисфункции по ваготоническому типу. При повышении кислотности желудка происходит усиление всасывания железа и, как следствие, повышение гемоглобина.

*Клинический пример 3.* Больная Л. 15 лет поступила с жалобами на периодические боли в верхних отделах живота и вокруг пупка после еды, которые часто сопровождаются головной болью, тошнотой, изжогой, отрыжкой, редко рвотой. Также девочка жаловалась на периодические головокружения при смене положений тела, головную боль в области висков и затылка, периодические боли в поясничной области больше справа. Мать отмечает частые перепады настроения, плаксивость.

Семейный анамнез: у матери гастродуоденит, холецистит, периодические головные боли; у отца головные боли, гастрит, повышение артериального давления. Бабушка по материнской линии умерла от лейкоза, страдала гастритом. Родственники со стороны отца страдают от головных болей. У брата СВД, головные боли, гастродуоденит.

Аллергоанамнез: сыпь на лице на цитрусовые, рыбу, помидоры.

Наблюдается неврологом по поводу СВД, ортопедом по поводу нарушения осанки, плоскостопия 1 степени, нестабильности шейного отдела позвоночника, гастроэнтерологом с диагнозом хронический гастродуоденит, терминальный рефлюкс-эзофагит. На ЭХО-КГ обнаружен пролапс митрального и аортального клапанов 1 степени.

Анамнез заболевания: последние несколько лет девочка отмечает периодические боли в эпигастрии и вокруг пупка после еды, сопровождаются головной болью и тошнотой, изжогой, отрыжкой, редко рвотой. Боли в животе учащаются весной и осенью. Настоящее ухудшение произошло за 4 дня до госпитализации, появилась тошнота, рвота после еды съеденной пищей, боли в эпигастрии и вокруг пупка, также девочка отмечала слабость, утомляемость, головную боль в области висков, перепады настроения. На следующий день не пошла в школу. Симптомы не уменьшились. Через 2 дня вечером мать вызвала скорую медицинскую помощь.

Состояние при поступлении ближе к удовлетворительному. Самочувствие неплохое. Аппетит сохранен. Девочка нормостенического телосложения, нормального питания. В статусе обращает на себя внимание: кожные покровы бледно-розового цвета, чистые от инфекционной и аллергической сыпи, мраморность кожи конечностей. На коже спины имеются несколько пигментных невусов, самый большой в области левой лопатки около 1 см в

диаметре. Угревая сыпь на лице и между лопаток. Ладони влажные. Видимые слизистые: иктеричность неба, краевая иктеричность склер. Подкожно – жировой слой выражен удовлетворительно, распределен равномерно, пастозности и периферических отеков нет. Костно-мышечная система: осанка неправильная, область суставов не изменена, движения в суставах в полном объеме, безболезненные, имеется переразгибание локтевых суставов. ЧСС 80 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Язык умеренно обложен белым налетом. Живот обычной формы, не вздут, равномерно, активно участвует в акте дыхания, доступен глубокой пальпации, болезненный в эпигастрии и по ходу кишечника. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптомы холепанкреатопатии положительные. Стул нерегулярный, могут быть задержки стула до 2-3 дней, оформленный, без патологических примесей (со слов ребенка). Часто бывают ощущения неполного опорожнения кишечника. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет, моча светлая.

По данным лабораторных методов обследования отмечается подъем билирубина: общий - 41,6 мкмоль/л, непрямой - 29,6 мкмоль/л, прямой - 12 мкмоль/л. Биохимический анализ мочи: оксалаты - 212(норма до 134)мкмоль/сут. Остальные показатели в пределах нормы.

ЭКГ: легкая синусовая брадикардия, ЧСС 66-68 ударов в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ФЭГДС: терминальный эзофагит, катаральный гастродуоденит, спазм сфинктера Одди.

Диагноз: хронический гастрит, хронический дуоденит, обострение. ГЭР 1-А степени. Дисфункция (спазм) сфинктера Одди. Доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Метаболическая нефропатия (оксалурия). Синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу. Повышенная подвижность правой почки. Пропалс митрального и аортального клапанов. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Нарушение осанки. Продольное плоскостопие 1 степени.

Данный клинический пример демонстрирует, что у девочки-подростка с СЖ (билирубин более 40 мкмоль/л) имеет место ипохондрический склад характера, астеноневротический синдром. Обилие различных жалоб заставляет обращаться за медицинской помощью, проводить различные обследования, обуславливает частые и длительные госпитализации. Большинство диагнозов носит функциональный характер. Ребенок нуждается в наблюдении, амбулаторном ведении совместно врачами интернистами и психологом (проведение психотерапии). Ребенок не нуждается в значительном ограничении физической активности, необходим подбор нагрузки по переносимости. Следует избегать назначения большого количества лекарственных препаратов.

Мы полагаем, что наличие СЖ с высокими цифрами непрямого и общего билирубина оказывают влияние на формирование характера пациентов и их самочувствие, что необходимо учитывать при ведении пациентов с СЖ.

\*\*\*

СЖ чаще диагностируется у детей старше 10 лет, однако следует отметить, что клинико-лабораторные проявления СЖ мы отмечали и у детей младшего школьного и дошкольного возраста.

Уровень общего и непрямого билирубина регистрировался выше в подростковом возрасте.

Половой диморфизм при СЖ появляется также с подросткового возраста. Среди детей старше 14 лет с СЖ, мальчиков не только больше в 2,5 раза, но и средний уровень общего и непрямого билирубина у них выше. Значительный рост показателей общего и непрямого билирубина у девочек наступал раньше (в 11 лет) и далее не нарастал, тогда как у мальчиков пик регистрировался в возрасте старше 14 лет.

Уровень же прямого билирубина не зависел от возраста и пола ребенка. Можно было бы предположить наличие прямой зависимости уровня связанного билирубина от свободного, т.к. он является продуктом его метаболизма. Однако выявлена сложная зависимость: величина прямого билирубина повышались до определенного значения непрямого билирубина (40 мкмоль/л), а затем, при более высоких цифрах непрямого билирубина, значения прямого постепенно снижаются даже ниже, чем при относительно невысоком уровне непрямого билирубина.

У детей с СЖ выявлены следующие фенотипические особенности: при рождении и впоследствии в старшем возрасте: длина тела преобладает над массой. Среди больных с СЖ больше детей с ростом «выше среднего», меньше страдающих от избыточного веса. У детей с СЖ чаще встречается системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани, что характерно для

детей с ростом выше среднего и, как правило, сочетается с дефицитом веса или нормальным весом.

Уровень гемоглобина значимо выше у мальчиков подростков с СЖ из 1 группы, чем в группе сравнения.

Дети с СЖ чаще имели симптомы синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу, а также нарушения ритма сердца вегетативного характера: брадикардию, брадиаритмию.

«Характерный» фенотип ребенка с СЖ - это мальчик-подросток или девочка-подросток с иктеричностью или желтушностью склер, реже кожи, с ростом «выше среднего» с нормальным весом или дефицитом массы тела, проявлениями СНДСТ и СВД.

## **Часть 2. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы у детей**

### **3.2.1 Состояние ЖКТ у детей СЖ**

Дети с СЖ предъявляют множество жалоб со стороны ЖКТ: боли и дискомфорт в животе, тошнота, отрыжка, изжога, нарушение стула, метеоризм.

В этом разделе будет проведено сравнение между детьми с СЖ (в зависимости от степени повышения билирубина) и детьми без нарушения конъюгации билирубина в печени. Будут ли они различаться в отношении развития различной патологии ЖКТ.

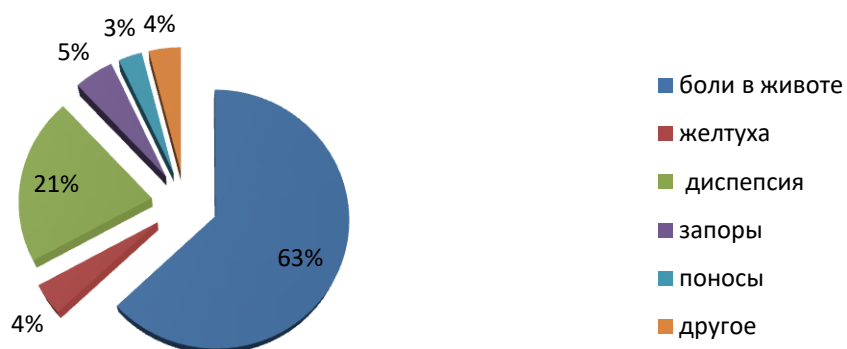
#### **3.2.1.1 Основная причина госпитализации в отделение гастроэнтерологии**

Основной причиной госпитализации детей в отделение гастроэнтерологии, как в основной группе, так и в группе сравнения, стала боль в животе. На втором месте по частоте были такие симптомы диспепсии, как изжога, отрыжка, тошнота, рвота, которые несколько чаще встречались у детей с «высоким» билирубином. Однако различия между группами статистически не значимы. Нарушения частоты и характера стула стоят на 3 месте. У 4% детей с «высоким» билирубином основной жалобой явилась желтуха (рисунок 10).

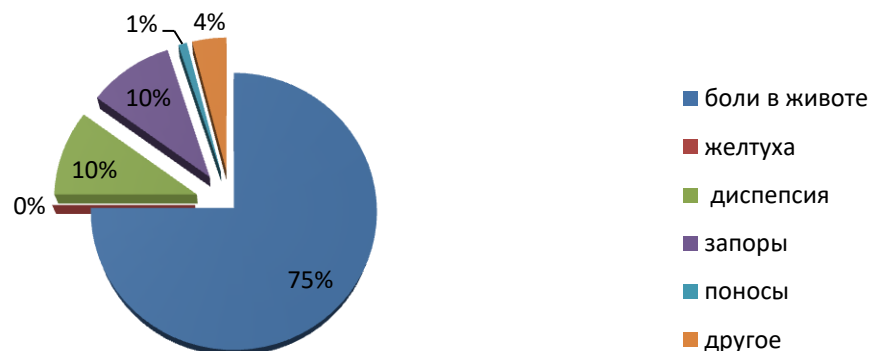
Среди других причин госпитализации: в 1 группе был дефицит веса у одного ребенка, астенический синдром у 3 детей, запах изо рта у 1 ребенка. Во 2 группе: астения, аппендицит в анамнезе, кровь в стуле по 1 ребенку. В группе сравнения - астенический синдром у 3 детей, запах изо рта у 1 ребенка, перианальный дерматит у 1 ребенка, болезненная дефекация – у 1, дефицит веса - у 1, кровь в стуле у 1 ребенка.

Причины госпитализации детей в отделение гастроэнтерологии не различались между детьми с СЖ и группой сравнения.

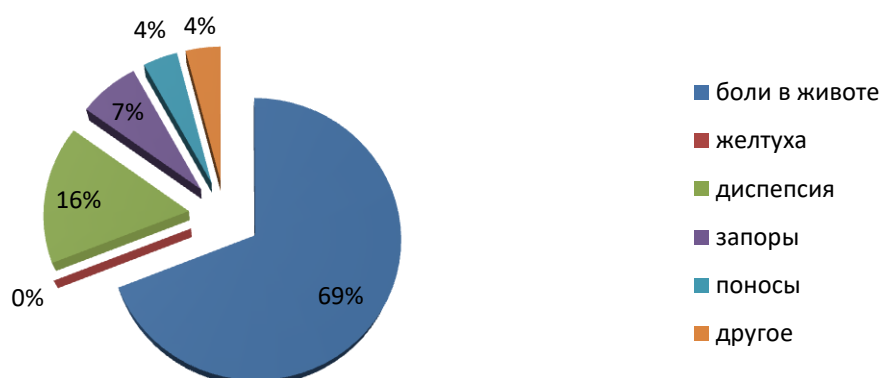
### Дети с СЖ и "высоким" билирубином



### Дети с СЖ и "низким" билирубином



### Группа сравнения



**Рисунок 10. Основной симптом/причина госпитализации у детей с СЖ и в группе сравнения (отделение гастроэнтерологии)**

### 3.2.1.2 Поражение верхних отделов ЖКТ у детей с СЖ

**Особенности поражения пищевода у детей с СЖ.** Дети как в основной группе, так и в группе сравнения, страдающие патологическим ГЭР, предъявляли различные жалобы, характер которых зависел от возраста ребенка. Дети старше 10 лет более четко описывали свои жалобы на изжогу, отрыжку, тошноту. Также у них имели место боли в животе, чаще в верхних отделах. Младшие школьники и дошкольники жаловались на боли в верхних отделах живота, вокруг пупка, тошноту, периодическую рвоту, родители отмечали отрыжку.

Частота ПГЭР в группе исследования и группе сравнения статистически не различалась. Прослеживается нарастание частоты ПГЭР с возрастом у детей вне зависимости от наличия СЖ ( $p < 0,05$ ) (таблица 16). Различий между детьми в двух младших возрастных категориях выявлено не было. Среди больных в возрасте от 3 до 11 лет с СЖ из 1 группы ПГЭР выявлен у 33,3% детей, из 2й группы - у 28,6% детей, в группе сравнения – у 27,3%. Тогда как у детей старше 12 лет ПГЭР обнаружен в 1 группе у 60,6% детей, во 2 группе в 58,5% и в группе сравнения – у 48,9% детей. У детей старше 12 лет ПГЭР выявляли чаще вне зависимости от уровня билирубина.

Таблица 16

**Частота ПГЭР у детей с СЖ в зависимости от возраста и уровня билирубина**

| Возраст, лет              | 3-6         |             |                         | 7-11        |             |                         | 12-17       |             |                         |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| Группа<br>Наличие<br>ПГЭР | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнен<br>ия |
| n                         | 0           | 1           | 2                       | 5           | 7           | 16                      | 40          | 24          | 45                      |
| %                         |             | 12,5%       | 13,3%                   | 35,7%       | 35,0%       | 31,4%                   | 60,6%       | 58,5%       | 48,9%                   |
| Σ                         | 1           | 8           | 15                      | 14          | 20          | 51                      | 66          | 41          | 92                      |

Примечание: Σ - дети с жалобами на диспепсию; ПГЭР – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс

Эрозии же слизистой пищевода при ПГЭР у больных с СЖ развивались чаще, особенно четко это прослеживается среди детей старше 12 лет (таблица 17). У детей с 3 до 11 лет эрозии в 1 группе были у 2х из пяти детей с ПГЭР, во 2 группе - у 3х из 8 больных, в группе сравнения у 3х из 18 ( $p=0,06$ ). Эрозии были выявлены при ПГЭР у 37,5% детей старше 12 лет из 1 группы, у 29,2% детей с СЖ из 2 группы, в группе сравнения – 15,6% детей ( $p<0,05$ ). 1 группа и контрольная различаются, 2-я группа является промежуточной ( $p<0,05$ ). Частота возникновения эрозий пищевода при СЖ не зависела от возраста.

Таблица 17

**Частота эрозий пищевода у детей с ПГЭР в зависимости от возраста и уровня билирубина**

| Возраст,<br>лет             | 3-6         |             |                         | 7-11        |             |                         | 12-17       |             |                     |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| Группа<br>Наличие<br>эрозий | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнения |
| п                           | 0           | 1           | 1                       | 2           | 2           | 2                       | 15*         | 7           | 7*                  |
| %                           |             |             |                         |             |             |                         | 37,5%       | 29,2%       | 15,6%               |
| Σ                           | 0           | 1           | 2                       | 5           | 7           | 16                      | 40          | 24          | 45                  |

Примечание: Σ - дети с ПГЭР. ПГЭР – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс; \*  $p<0,05$

В настоящем исследовании частота обнаружения эрозий при ПГЭР не зависела от возраста, но была значимо выше при СЖ и «высоком» билирубине, чем у детей из группы сравнения. Дети с СЖ и умеренно повышенным билирубином имеют промежуточный риск развития эрозий пищевода при ПГЭР.

Частота развития ПГЭР не различалась в трех группах, но значимо увеличивалась с возрастом детей.

У детей с СЖ выявлена особенность течения ПГЭР: склонность к образованию эрозий слизистой пищевода, которая увеличивается с ростом общего билирубина и не зависит от возраста ребенка.

**Поражение слизистой желудка у детей с СЖ.** В настоящем исследовании у детей не было специфических клинических признаков эрозий желудка, двенадцатиперстной кишки, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Однако у детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки жалобы на боли в животе были более упорными и имели более длительный анамнез.

Язвенная болезнь желудка не была выявлена ни у детей с СЖ, ни в группе сравнения.

С возрастом риск развития эрозий желудка при хроническом гастродуодените у детей не возрастает.

Эрозивные поражения желудка при хроническом гастрите обнаружены с одинаковой частотой у детей с СЖ (вне зависимости от степени повышения билирубина) и в группе сравнения в трех возрастных категориях (таблица 17). Среди детей старше 12 лет эрозии желудка обнаружены в 1 группе у 4,5% детей, во 2й группе - у 4,9%, в группе сравнения - у 5,4% детей. До 12 лет эрозии обнаружены только у 4х из 109 детей (3,7%) суммарно.

Таблица 17

**Частота обнаружения эрозий желудка у детей с СЖ в зависимости от возраста и уровня билирубина**

| Возраст, лет                | 3-6         |             |                     | 7-11        |             |                     | 12-17       |             |                     |
|-----------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|---------------------|
| Группа<br>Наличие<br>эрозий | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнения | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнения | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнения |
| п                           | 1           | 0           | 0                   | 0           | 0           | 3                   | 3           | 2           | 5                   |
| %                           |             |             |                     |             |             |                     | 4,5%        | 4,9%        | 5,4%                |
| Σ                           | 1           | 8           | 15                  | 14          | 20          | 51                  | 66          | 41          | 92                  |

Примечание: Σ - дети с жалобами на диспепсию

Эрозии слизистой желудка выявляли у детей с СЖ значимо реже, чем эрозивный эзофагит и эрозии двенадцатиперстной кишки ( $p < 0,05$ ).

Особенностей поражения слизистой желудка у детей с СЖ по сравнению с детьми без нарушений билирубинового обмена в нашем исследовании не выявлено.

**Характеристика поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с СЖ.** Дети с эрозивно-язвенным поражением двенадцатиперстной кишки жаловались на боли в верхних отделах живота. Чаще имели место голодные боли. Иногда пациенты говорили об иррадиации боли в спину. Дети и их родители отмечали появление или усиление жалоб после погрешности в диете.

Чем старше были дети, тем чаще у них выявлялась органическая патология двенадцатиперстной кишки в виде эрозий и язв. А в более младшем возрасте изменения чаще носили функциональный характер.

При данном дизайне исследования не выявлено зависимости степени тяжести поражения двенадцатиперстной кишки от наличия у детей СЖ (таблица 18).

Таблица 18

**Частота обнаружения эрозий двенадцатиперстной кишки у детей с СЖ**

| Возраст, лет                | 3-6         |             |                         | 7-11        |             |                         | 12-17       |             |                         |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| Группа<br>Наличие<br>эрозий | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнен<br>ия | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнен<br>ия |
| n                           | 0           | 0           | 0                       | 0           | 2           | 5                       | 7           | 7           | 10                      |
| %                           |             |             |                         |             | 10,0%       | 9,8%                    | 10,6%       | 17,1%       | 10,9%                   |
| Σ                           | 1           | 8           | 15                      | 14          | 20          | 51                      | 66          | 41          | 92                      |

Примечание: Σ - дети с жалобами на диспепсию

Эрозии двенадцатиперстной кишки не были обнаружены у детей младше 7 лет ни в группе исследования, ни в группе сравнения. Эрозии

двенадцатиперстной кишки в средней возрастной группе (от 7 до 11 лет) не выявлены у детей из 1 группы, у 10,0% детей из 2 группы; в группе сравнения - у 9,8% детей. Статистически значимых различий не выявлено.

Эрозии двенадцатиперстной кишки при настоящей госпитализации в подростковом возрасте выявлены у 10,6% детей из 1 группы, у 17,1% детей из 2 группы и у 10,9% пациентов без СЖ. Зависимости от наличия СЖ и степени повышения билирубина с поражением двенадцатиперстной кишки при данном дизайне исследования не обнаружено.

Дети с СЖ также не страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки чаще, чем в группе сравнения (таблица 19).

Таблица 19

**Частота обнаружения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей с СЖ в зависимости от степени повышения билирубина**

| Возраст, лет            | 3-6      |          |                  | 7-11     |          |                  | 12-17    |          |                  |
|-------------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|------------------|
| Группа<br>Наличие<br>ЯБ | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения |
| n                       | 0        | 1        | 1                | 4        | 6        | 9                | 28       | 18       | 36               |
| %                       |          |          |                  | 28,6%    | 30,0%    | 17,6%            | 42,4%    | 43,9%    | 39,1%            |
| Σ                       | 1        | 8        | 15               | 14       | 20       | 51               | 66       | 41       | 92               |

Примечание: Σ - дети с жалобами на диспепсию; ЯБ - язвенная болезнь

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени повышения билирубина. Однако вероятность развития язвенной болезни увеличивается с возрастом в группах исследования и сравнения ( $p < 0,05$ ). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки до 7 лет диагностирована только у 2х из 24 детей (8,3%) – различий между группами не выявлено. У детей 7-11 лет из 1 группы язвенная болезнь выявлена у 28,6% детей, из второй группы – у 30,0% детей, из группы сравнения - 17,6%. Тогда как дети старше 12 лет чаще страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: в 1 группе – 42,4%, во

2 группе 43,9%, в группе сравнения – 39,1%. Зависимости от наличия СЖ не выявлено.

В настоящем исследовании не выявлено зависимости тяжести поражения двенадцатиперстной кишки от наличия СЖ и от степени повышения общего и непрямого билирубина.

Была выявлена определенная закономерность: развитие органических, наиболее тяжелых (эрозий и язв) поражений двенадцатиперстной кишки, характерно для детей старше 11 лет, максимально в возрасте от 14 до 17 лет.

**Клинический пример 4.** Больная Д. 14 лет. Поступила в стационар в экстренном порядке с подозрением на гепатит, осмотрена инфекционистом, гепатит исключен, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

Семейный анамнез по материнской линии не отягощен (с отцом проживают отдельно, сведений нет). Ребенок от 1 беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре, от 1 срочных родов, масса при рождении – 3100 г, рост - 51 см. В раннем адаптационном периоде была желтуха (прошла к 14 дню). На 1 году росла и развивалась по возрасту. Отмечалась склонность к запорам до 1 года.

Из анамнеза известно, что за полгода до госпитализации девочка стала сильно ограничивать себя в еде с целью похудеть. Потеряла 25-30 кг (было 70 кг при росте 158 см). Установлен диагноз неврогенная анорексия. Стул 1 раз в неделю. На фоне снижения массы тела появилась желтушность кожных покровов, слизистых. Со слов мамы, при амбулаторном обследовании было выявлено повышение билирубина.

При поступлении: Состояние средней тяжести. Девочка нормостенического типа телосложения, пониженного питания, рост 158,5 см, масса тела 38,4 кг. Жалобы на желтуху, периодические боли в животе, запоры. Физическое развитие среднее, резко дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Кожа субиктеричная, сухая, собирается в складки, все видимые слизистые иктеричные, влажные, чистые. Подкожно-жировой слой истончен. Тургор тканей снижен. Костно-мышечная система: гипермобильность суставов кисти, переразгибание в локтевых и коленных суставах. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. В ортостатическом положении на верхушке выслушивается систолический шум дующего характера. ЧСС 80 ударов в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот запавший, безболезненный. Пузырные симптомы отрицательные. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 2-3 дня по типу «овечьего»,

без патологических примесей. Нервная система: в сознании, на осмотр реагирует адекватно, заторможена. Эмоционально лабильна. Менархе с 11 лет, при снижении массы тела меньше 45 кг, менструации прекратились.

По данным лабораторного обследования билирубин общий – 80,2 мкмоль/л (1,3 – 20,5), билирубин прямой – 8,0 (1,5 – 7,0) мкмоль/л, билирубин непрямой – 72,2 мкмоль/л. Остальные показатели в норме.

ФЭГДС: Катаральный эзофагит, недостаточность кардии, невыраженный бульбит.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости: объемных патологических образований не выявлено. Печень в типичном месте, контуры ровные, четкие, размеры не увеличены. Желчный пузырь овальной формы, размеры не увеличены, полость анэхогенна.

ЭКГ: правопредсердная брадикардия, ЧСС 65 в минуту, при задержке дыхания кратковременно синусовый ритм, ЧСС – 90 в минуту.

Клинический диагноз: неврогенная анорексия, доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера), ГЭР 1-А степени, бульбит, синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии, синдром вегетативной дисфункции по ваготоническому типу, дисфункция синусового узла вегетативного характера.

Заключение: у девочки с неврогенной анорексией, СВД по ваготипу, СНДСТ, желтуха появилась на фоне голодания, снижения массы тела. Обращает на себя внимание, что жалобы на боли в животе носили функциональный характер.

Ранее в литературе уже был описан случай сочетания СЖ и неврогенной анорексии у девочки-подростка[112]. В нашем исследовании таких подростка два. Возможно, при СЖ существуют особенности психики, которые способствуют развитию данного заболевания.

**Клинический пример 5.** Больной С. 15 лет. Поступил в отделение гастроэнтерологии для планового обследования по поводу болей в животе, изжоги, отрыжки.

Из анамнеза известно, что боли в животе беспокоят в течение последнего года, чаще после еды, при погрешности в питании, локализуются в эпигастральной области, вокруг пупка. Стул через 1 – 2 дня, периодически непереваренный.

Семейный анамнез отягощен по гастриту, гипертонической болезни. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без патологии, от 1 срочных родов, масса тела при рождении – 3500г, рост - 53 см. Ранний адаптационный период протекал без особенностей. На 1 году рос и развивался по возрасту, получал лечение по поводу дисбиоза кишечника. В настоящее время наблюдается аллергологом по поводу бронхиальной астмы, поллиноза, атопического дерматита.

При поступлении состояние удовлетворительное. Жалобы на постоянную изжогу. Физическое развитие выше среднего, гармоничное. Масса - 78,5 кг, рост - 184 см. Кожные покровы смуглые, чистые, склеры иктеричные. АД 120/70 мм рт.ст. ЧСС 76 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот обычной формы, доступен глубокой пальпации, болезненный в эпигастрии, положительные симптомы холепанкреатопатии. Стул оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

По данным лабораторных методов исследования: Hb – 152 г/л, эритроциты –  $5,3 \cdot 10^{12}$ /л, билирубин общий – 56,4 (1,3 – 20,5) мкмоль/л, билирубин непрямой – 48,7 мкмоль/л, билирубин прямой – 7,7 (1,5 – 7,0) мкмоль/л. Latex test H.pylori положительный. Диастаза мочи – 583 (норма до 380) ед./л. В биохимическом анализе мочи оксалаты – 375 (норма до 134) мкмоль/сутки.

ФЭГДС: выявлены эрозии по передней и задней стенке пищевода выше зубчатой линии на 0,3 см, линейной формы, до 0,2 – 0,1 см с геморрагическим дном и выраженной перифокальной реакцией слизистой. «Зубчатая линия» прослеживается неравномерно, выше обычного уровня. Кардия смыкается не полностью. В луковице двенадцатиперстной кишки определяются множественные язвы размером до 0,2 – 0,3 см с сероватым дном и нежной перифокальной реакцией слизистой.

УЗИ брюшной полости: печень в типичном месте, контуры ровные, четкие, не увеличена. Эхогенность и эхоструктура не изменены. Желчный пузырь средних размеров, лабильный перегиб в верхней трети тела. В просвете пузыря небольшое количество осадка.

Досмотр кишечника с барием: на рентгенограмме органов живота бариевая взвесь определяется по ходу толстой кишки. Прямая кишка туго выполнена содержимым, расширена. Мегаректум.

Ректороманоскопия без патологии.

ЭКГ: брадикардия. ЧСС 62 в минуту. Правопредсердный ритм, сохраняющийся при физической нагрузке.

Клинический диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, впервые выявленная, в стадии острой язвы. Нр+. Хронический гастрит, хронический дуоденит в стадии умеренного обострения. ГЭРБ II-A степени. Реактивный панкреатит. Доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Метаболическая нефропатия (оксалурия). Функциональная кардиопатия. Бронхиальная астма, атопическая, среднетяжелое течение, внеприступный период. Поллиноз. Атопический дерматит.

Заключение. У ребенка имеет место сочетание СЖ и патологии ЖКТ: ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в активной фазе. При этом у ребенка

повышена экскреция оксалатов с мочой. Обнаружена брадикардия, правопредсердный ритм – дисфункция синусового узла вегетативного характера.

**Клинический пример 6.** Больная М. 10 лет. Боли в животе беспокоят в течение нескольких лет, чаще после еды, локализуются вокруг пупка. За 2 месяца до настоящей госпитализации появились жалобы на постоянную отрыжку. Поступила для планового обследования.

Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету. Девочка от 1 срочных родов, масса при рождении - 4 кг, рост - 55 см. Ранний адаптационный период протекал без особенностей. На 1 году росла и развивалась по возрасту, отмечались проявления аллергодерматоза с раннего возраста. Ребенок наблюдается по поводу вокальных тиков, головных болей; плохо переносит жару и духоту.

При поступлении состояние ближе к удовлетворительному. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное. Масса – 26,7 кг, рост - 147 см. Дефицит массы тела. Кожные покровы чистые, повышенная эластичность кожи. Склеры и твердое небо желтушные. Переразгибание в локтевых и коленных суставах, нарушение осанки. Сердечно – легочная деятельность удовлетворительная. АД 100/60 мм рт.ст. ЧСС 78 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот обычной формы, доступен глубокой пальпации, болезненный в верхних отделах. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

В биохимическом анализе крови: АЛТ - 10 ед./л, АСТ – 24 ед./л, амилаза общая – 93 (норма до 125) ед./л, ГГТ –11 (норма до 30) ед./л, общий белок – 74 ед./л, холестерин – 5,22 ммоль/л, триглицериды – 0,84 ммоль/л, билирубин общий – 60,5 мкмоль/л, билирубин непрямой - 43,40 мкмоль/л, билирубин прямой 17,1 мкмоль/л.

По данным ФЭГДС: слизистые пищевода с выраженной гиперемией со средней трети. «Зубчатая линия» прослеживается неравномерно. Кардия смыкается полностью, перистальтика активная. Выше зубчатой линии на 0,1 см линейно расположена эрозия размером до 0,2 см с гиперемированным дном и нежной перифокальной реакцией слизистой. Гастродуоденит. По передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, ближе к бульбодуоденальному переходу рубчик красного цвета размером до 0,1 см.

УЗИ брюшной полости: печень не увеличена. Эхоструктура не изменена. Желчный пузырь средних размеров, в полости осадок. Повышенная подвижность левой почки.

Рентгеноскопия ЖКТ: бариевая взвесь свободно проходима по пищеводу. Желудок натощак практически полностью выполнен газом. Складки кардии утолщены. Дно желудка провисает до S2 позвонка, луковица двенадцатиперстной кишки на уровне L4. Эвакуация

взвеси из желудка не нарушена. Определяется гастроэзофагеальный рефлюкс до средней трети пищевода, дуоденобульбарный рефлюкс газом.

Клинический диагноз: ГЭРБ II-A степени. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, впервые выявленная, в стадии красного рубца. Хронический гастродуоденит в стадии обострения. Доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Синдром слабости соединительной ткани (гипермобильность суставов, нарушение осанки, плоскостопие, гастроптоз, повышенная подвижность левой почки). Синдром вегетативной дистонии по ваготоническому типу, астенический синдром. Дефицит массы тела. Вокальные тики.

Заключение: у девочки с СЖ имеет место язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит. В фенотипе девочки обращает на себя внимание высокий рост, худощавость, признаки СНДСТ, вегетативные нарушения.

### 3.2.1.3 Частота обнаружения *H. pylori* у детей с СЖ

Инфицированность *H. pylori* не зависела от наличия СЖ у детей, концентрации билирубина, но значимо повышалась с возрастом детей.

Антиген *H. pylori* в кале обнаружен у 11,1 % детей с 3 до 6 лет в основной группе, и ни у одного ребенка из группы сравнения (0 из 15). У детей с «высоким» билирубином в возрасте от 7 до 11 лет антиген *H. pylori* найден у 21,4% детей, с СЖ из 2 группы у 30,0% детей, в группе сравнения - у 19,6% детей. В возрасте от 12 до 17 лет из 1 группы *H. pylori* выявлен у 15,2 % детей, из 2 группы у 26,8% детей, а в группе сравнения – у 19,6% (таблица 21).

Таблица 21

**Частота обнаружения *H. pylori* у детей с СЖ и в группе сравнения в зависимости от возраста**

| Возраст, лет            | 3-6         |             |                         | 7-11        |             |                         | 12-17       |             |                         |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| Группа<br>Наличие<br>Нр | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравнен<br>ия | 1<br>группа | 2<br>группа | Группа<br>сравне<br>ния |
| n                       | 1           | 0           | 0                       | 3           | 6           | 10                      | 10          | 11          | 18                      |
| %                       |             |             |                         | 21,4        | 30,0        | 19,6                    | 15,2        | 26,8        | 19,6                    |
| Σ                       | 1           | 8           | 15                      | 14          | 20          | 51                      | 66          | 41          | 92                      |

Примечание: Σ - дети, обследованные на *H. pylori*

При СЖ частота обнаружения *H. pylori* не отличалась от группы сравнения. Однако с возрастом частота инфицированности *H. pylori* у детей растет, что согласуется с данными литературы. До 7 лет инфицировано, по нашим данным, всего 4,2 % детей с различными жалобами на работу ЖКТ, 22,4% детей от 7 до 11 лет, и 19,6% с 12 до 17 лет. Разница значима между детьми до 7 лет и старше ( $p < 0,05$ ).

Из этого можно заключить, что наличие СЖ не влияет на частоту инфицирования *H. pylori*.

### 3.2.1.4 Состояние печени у детей с СЖ

У детей с СЖ не было выявлено клинических и биохимических признаков нарушения функции печени, а также признаков цитолиза.

В биохимическом анализе крови, такие показатели как ГГТ, общий белок, альбумин, находились в пределах нормальных значений. У большинства детей АСТ, АЛТ были в пределах референсных значений. У детей с избыточным весом выявлялись значения АЛТ, АСТ на верхней границы нормы или чуть выше нормы (до 50 ед./л).

Уровень АСТ и АЛТ, холестерина был значимо ниже у детей с СЖ и «высоким» билирубином по сравнению с двумя остальными группами. Это можно связать с тем, что среди детей с СЖ и «высоким» билирубином меньше детей с избыточным весом (таблица 22).

Таблица 22

Уровень некоторых лабораторных показателей работы печени

| Группа       | 1 группа                  | 2 группа               | Группа сравнения       | Статистически значимые различия     |
|--------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| АЛТ          | 13 <sup>(11;16)</sup>     | 14 <sup>(11;19)</sup>  | 14 <sup>(12;19)</sup>  | Разл. значимы м/д 1 и ост. группами |
| АСТ          | 19 <sup>(16,5;22,5)</sup> | 21 <sup>(17;28)</sup>  | 23 <sup>(18;29)</sup>  | Разл. значимы м/д 1 и ост. группами |
| ГГТ          | 14 <sup>(12;16)</sup>     | 15 <sup>(12;16)</sup>  | 14 <sup>(12;16)</sup>  | —                                   |
| Общ белок    | 73,75<br>(69,95;76,00)    | 74,05<br>(70,05;76,75) | 73,40<br>(69,40;77,05) | —                                   |
| Холестерин   | 3,97<br>(3,40;4,65)       | 4,48<br>(3,88;4,88)    | 4,27<br>(3,63;4,87)    | Разл. значимы м/д 1 и ост. группами |
| Триглицериды | 0,84<br>(0,65;1,04)       | 0,81<br>(0,62;1,09)    | 0,76<br>(0,60;1,05)    | —                                   |

Признаков повышения кровоточивости из-за нарушения белковосинтетической функции печени не обнаружено в исследуемых группах.

Размеры печени при осмотре, перкуссии, пальпации, были в норме почти у всех детей с СЖ и в группе сравнения. Только у одного ребенка 4 лет выявлено умеренное увеличение размеров печени, без изменения ее эхоструктуры и отклонений в лабораторных исследованиях. По данным ультразвукового исследования печень была умеренно увеличена у 9 (9,1%) детей с «высоким» билирубином, у 3 (3,7%) детей с умеренно повышенным билирубином, и у 8 (4,2%) детей из группы сравнения. Различий между группами выявлено не было. Также не выявлено зависимости от степени повышения билирубина. Следует отметить, что увеличение размеров печени при УЗИ зарегистрировано у детей с ростом выше среднего, а также у детей с избыточным весом. Увеличение эхогенности печени зарегистрировано у двоих детей из группы сравнения с избыточным весом.

По данным непосредственного исследования, лабораторных и инструментальных методов не выявлено различий между детьми из основной группы и группы сравнения, а также в зависимости от степени повышения билирубина.

### **3.2.1.5 Частота выявления билиарного сладжа и желчекаменной болезни у детей с СЖ**

Последние исследования показали, что СЖ является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря, в т.ч. билиарного сладжа, желчекаменной болезни (ЖКБ).

Признаки билиарного сладжа по данным ультразвукового исследования были обнаружены среди детей с СЖ: младше 12 лет из 1-й группы у 26,7% (у 4х из 15 детей), у детей из 2й группы у 20,0% детей (у 7 из 35), в группе сравнения у 31,8% (28 из 88 детей). Статистически значимых различий между группами не выявлено. Зависимости от уровня билирубина и частоты обнаружения осадка в желчном пузыре не выявлено младше 12 лет (таблица 23).

Таблица 23

**Частота выявления билиарного сладжа и ЖКБ у детей с СЖ в зависимости от степени повышения общего билирубина**

| Возраст, лет              | 3-6      |          |                  | 7-11       |            |                  | 12- 17      |             |                  |
|---------------------------|----------|----------|------------------|------------|------------|------------------|-------------|-------------|------------------|
| Группа                    | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения | 1 группа   | 2 группа   | Группа сравнения | 1 группа    | 2 группа    | Группа сравнения |
| Осадок в полости ЖП (n,%) | 0        | 0        | 7                | 4<br>28,6% | 7<br>25,9% | 21<br>33,9%      | 24<br>28,6% | 19<br>40,4% | 43<br>42,2%      |
| Полость ЖП анэхогенна (n) | 1        | 8        | 19               | 10         | 20         | 41               | 58          | 28          | 57               |
| ЖКБ (n)                   | 0        | 0        | 0                | 0          | 0          | 0                | 2           | 0           | 2                |
| Σ                         | 1        | 8        | 26               | 14         | 27         | 62               | 84          | 47          | 102              |

Примечание: ЖП-желчный пузырь. ЖКБ – желчекаменная болезнь

В группе детей старше 12 лет – разница между контрольной и основной группами также была статистически незначимой: признаки сладжа желчи выявлены среди детей с СЖ из 1 группы у 28,6% детей, в группе детей с СЖ из 2 группы – у 40,4%, в группе сравнения – у 42,2%.

Желчекаменная болезнь была выявлена у 2х детей с СЖ и высоким билирубином старше 12лет и у 2х подростков из группы сравнения. Не выявлено повышенной частоты холелитиаза у детей с СЖ. Хотя наличие СЖ, и, как следствие, снижение реологических свойств желчи могло повлиять на возникновение желчных камней у детей из 1й группы. В таблице 24 приведены факторы риска возникновения холелитиаза у детей с СЖ и без СЖ в нашем исследовании.

У двоих детей из группы сравнения имелись различные факторы риска холелитиаза, тогда как у детей с СЖ только у одного пациента имелись различные факторы риска (наследственность, ожирение, частые обострения патологии ЖКТ). У второго же ребенка, помимо гипербилирубинемии, предрасполагающих факторов развития ЖКБ не было.

В настоящем исследовании не выявлено увеличения частоты билиарного сладжа у детей с СЖ. Возможно, это связано с тем, что для реализации СЖ как фактора риска развития билиарного сладжа и холелитиаза, нужен больший стаж

болезни, а также играет роль сочетание различных предрасполагающих факторов.

Таблица 24

**Факторы риска развития ЖКБ у детей с холелитиазом**

|                                                 | Дети с СЖ           |           | Дети из группы сравнения |                                |
|-------------------------------------------------|---------------------|-----------|--------------------------|--------------------------------|
|                                                 | Пациент 1           | Пациент 2 | Пациент 3                | Пациент 4                      |
| Возраст на момент обследования (лет)            | 17                  | 16        | 14                       | 14                             |
| Возраст обнаружения ЖКБ (лет)                   | 9                   | 16        | 10                       | 13                             |
| Уровень общего билирубина (мкмоль/л)            | 60,7                | 51,5      | 14,3                     | 6,5                            |
| <b>Фактор риска</b>                             |                     |           |                          |                                |
| Пол                                             | мужской             | мужской   | <b>женский</b>           | мужской                        |
| Ожирение                                        | <b>1 степени</b>    | —         | —                        | <b>2 степени</b>               |
| Частые обострения патологии верхних отделов ЖКТ | <b>да</b>           | нет       | нет                      | <b>да</b>                      |
| Аномалии строения желчного пузыря               | нет                 | нет       | Нет данных, удален       | <b>Нефиксированный перегиб</b> |
| Запоры                                          | <b>да</b>           | нет       | <b>да</b>                | нет                            |
| Наследственный анамнез по ЖКБ                   | <b>ЖКБ у матери</b> | нет       | <b>ЖКБ у бабушки</b>     | <b>ЖКБ у матери</b>            |
| <b>Σ факторов риска</b>                         | <b>4</b>            | <b>0</b>  | <b>3</b>                 | <b>4</b>                       |

**Клинический пример 7.** Больной Н. 17 лет. Поступил с жалобами на боли в верхних отделах живота, чаще натощак, задержки стула до 3х дней.

Семейный анамнез отягощен по ЖКБ, МКБ, гипертонической болезни.

Мальчик от 1й беременности, срочных родов. Масса при рождении 4700г, рост 57 см. Рос и развивался по возрасту.

Известно, что боли в животе беспокоят с дошкольного возраста.

В 9 лет при очередном обострении выявлен гастродуоденит, ЖКБ. В 14 лет при очередном обострении (усиление болей в животе) проведено комплексное обследование, выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, повышенный

уровень общего (до 50мкмоль/л) и непрямого билирубина. Настоящая госпитализация плановая, для определения степени активности процесса, определения тактики ведения.

При осмотре отмечена иктеричность склер, желтушность верхнего неба. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное. Избыточный вес. Рост 181см. Масса 89кг.

Уровень общего билирубина 60,7 мкмоль/л, непрямого - 45,7 мкмоль/л, прямого - 15,0 мкмоль/л. АСТ – 49 ед./л, АЛТ - 35 ед./л, амилаза общая - 33 ед./л, ГГТ - 34 ед./л, холестерин - 4,82 ммоль/л, триглицериды - 1,44 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании желчный пузырь обычной формы, в верхней трети гиперэхогенное образование размером 13 мм, дающее эхонегативную дорожку.

ФЭГДС: невыраженный антральный гастрит, бульбит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии эндоскопической ремиссии.

При ректероманоскопии выявлен сниженный тонус прямой кишки, язв и полипов не обнаружено.

ДНК диагностика: обнаружена мутация в промоутерном участке гена UGT1A1 (ТА) 7 повторов в гомозиготном состоянии.

Диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, хронический гастрит, хронический дуоденит. Синдром раздраженного кишечника с запорами. Синдром Жильбера. ЖКБ. Экзокринно-конституциональное ожирение 1 степени.

**Заключение:** у подростка с избыточным весом, отягощенной наследственностью по ЖКБ, с 9 лет выявлен холелитиаз. В 14 лет выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, регистрируются высокие цифры общего и непрямого билирубина. СЖ, вероятно, является дополнительным фактором для развития ЖКБ у данного пациента.

### **3.2.1.6 Признаки нарушения функции поджелудочной железы у детей с СЖ**

Нередко при жалобах на диспепсию и боли в животе мы обнаруживали признаки вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы (гиперферментемия и гиперферментурия).

Чаще жалобы при вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы указывали скорее на обострение хронической патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Гораздо реже, в основном подростки, предъявляли жалобы на опоясывающие боли, что сопровождалось более выраженной гиперферментемией и гиперферментурией.

Частота выявления признаков нарушения работы поджелудочной железы не различалась в группах исследования и сравнения (таблица 25).

С возрастом частота выявления признаков нарушения работы поджелудочной железы не увеличивалась. Данные по возрастам суммированы: у детей из 1 группы нарушения выявлены у 21,0% детей, из 2й группы у 15,9% детей, 13,9% детей из группы сравнения.

Таблица 25

**Частота нарушения работы поджелудочной железы у детей с СЖ**

| Возраст, лет                                                | 3-6      |          |                  | 7-11     |          |                  | 12-17    |          |                  |
|-------------------------------------------------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|------------------|
| Группа                                                      | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения | 1 группа | 2 группа | Группа сравнения |
| Наличие признаков вовлечения в процесс поджелудочной железы |          |          |                  |          |          |                  |          |          |                  |
| n                                                           | 0        | 2        | 1                | 2        | 0        | 8                | 15       | 9        | 13               |
| %                                                           |          |          |                  | 14,3%    |          | 15,7%            | 22,7%    | 22,0%    | 14,1%            |
| Σ                                                           | 1        | 8        | 15               | 14       | 20       | 51               | 66       | 41       | 92               |

Примечание: Σ - дети с жалобами на боли в животе и другие признаки диспепсии

Средний уровень амилазы мочи, крови и панкреатической амилазы также не различался между группой исследования и сравнения (таблица 26).

Таблица 26

**Уровень некоторых лабораторных показателей повреждения поджелудочной железы**

| Группа                  | 1 группа | 2 группа   | Группа сравнения | Статистически значимые различия |
|-------------------------|----------|------------|------------------|---------------------------------|
| Амилаза мочи            | 355±22,8 | 325,7±28,2 | 351,9±36,2       | -                               |
| Амилаза крови           | 49,6±2,1 | 52,4±2,4   | 54,9±2,0         | -                               |
| Панкреатическая амилаза | 21,0±1,3 | 20,1±1,5   | 22,4±1,7         | -                               |

По данным УЗИ увеличение размеров ПЖ выявлено у 15 детей (15,2%) с общим билирубином больше 35 мкмоль/л, у 8 (9,8%) детей с билирубином меньше 35 мкмоль/л и 13 (6,8%) детей из группы сравнения. Различия значимы между 1 группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Как и в случае с печенью

увеличение размеров чаще регистрировалось у детей с ростом выше среднего, реже ожирением.

Признаки панкреатопатии на УЗИ у детей неспецифичны, поэтому в нашем исследовании мы опирались на сочетание клинических и лабораторных признаков.

Не выявлено предрасположенности у детей с СЖ к поражению поджелудочной железы в большей степени, чем в группе сравнения.

### 3.2.1.7 Функция и анатомические особенности толстого кишечника у детей с СЖ

Многие дети как в основной группе, так и в группе сравнения, имели нарушение частоты и характера стула.

При исследовании функционального состояния толстого кишечника разницы между детьми с СЖ и группой сравнения выявлено не было. Не выявлено разницы в зависимости от степени повышения билирубина у детей с СЖ (таблица 27).

Таблица 27

**Функциональное состояние толстого кишечника у детей с СЖ**

| функция<br>кишечника \ группа | 1 группа<br>(n,%) | 2 группа<br>(n,%) | Группа<br>сравнения<br>(n,%) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| Запоры                        | 21<br>20,6%       | 24<br>22,2%       | 46<br>19,2%                  |
| Поносы или<br>поносы/запоры   | 11<br>10,8%       | 5<br>4,6%         | 18<br>7,5%                   |
| Норма                         | 70<br>68,6%       | 79<br>73,1%       | 176<br>73,3%                 |
| $\Sigma$                      | 102               | 108               | 240                          |

Примечание:  $\Sigma$  - общее число детей, у которых была оценена функция толстого кишечника

Запорами страдали дети с СЖ из 1 группы в 20,6% случаев, при СЖ из 2 группы в 22,2%, в группе сравнения – 19,2%. Диарея (или чередование поносов

и запоров) встречалась у 10,8% детей из 1 группы, у 4,6% из 2 группы, у 7,5% из группы сравнения.

По частоте встречаемости таких анатомических особенностей и аномалий кишечника, как колоноптоз, трансверзоптоз, долихосигма, мегаректум между группами статистической значимой различий не выявлено (таблица 28).

Таблица 28

**Анатомические особенности толстого кишечника у детей с СЖ**

| Группа                 | 1 группа<br>(n,%) | 2 группа<br>(n,%) | Группа<br>сравнения<br>(n,%) |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| Колоноптоз             | 7 15,6%           | 9 22,5%           | 21 21,9%                     |
| Трансверзоптоз         | 8 17,8%           | 6 15,0%           | 9 9,4%                       |
| Долихосигма            | 2 4,4%            | 3 7,5%            | 9 9,4%                       |
| Мегаректум             | 1 2,2%            | 0                 | 2 2,1%                       |
| Всего<br>обследованных | 45                | 40                | 96                           |

В настоящем исследовании не выявлено влияния СЖ и степени повышения билирубина крови на частоту опорожнения и особенности анатомии толстого кишечника.

\*\*\*

Обобщая полученные данные по сочетанию СЖ с различными заболеваниями ЖКТ, отмечаем, что дети с СЖ чаще страдают эрозивной формой ГЭРБ в отличие от группы сравнения. Вероятность развития данного состояния повышается с увеличением общего и непрямого билирубина. Тогда как частота развития эрозивного процесса слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не зависела от наличия у детей СЖ. Такие показатели как частота инфицирования *H. pylori*, повышение амилазы крови и мочи, особенности работы и анатомии толстого кишечника также не различались в трех группах. У детей с СЖ не выявлено признаков

поражения печени по данным различных методов исследования. Билиарный сладж при СЖ у детей встречался не чаще, чем в группе сравнения.

С возрастом нарастает частота эрозивно-язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, ПГЭР, инфицированности *H. pylori* как в группе исследования, так и в группе сравнения.

### 3.2.2 Сочетание СЖ с заболеваниями органов мочевой системы у детей.

#### 3.2.2.1 Причины госпитализации детей с СЖ в отделение нефрологии

Изучены основные причины госпитализации детей в отделение нефрологии. Были учтены не более 3х ведущих жалоб или причин госпитализации у каждого ребенка (таблица 29).

Таблица 29

Причины госпитализации детей с СЖ в отделение нефрологии

| Основной симптом/ причина госпитализации | 1 группа, n (%) | 2 группа, n (%) | Группа сравнения, n (%) | Всего, n (%) |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|--------------|
| Дизурия                                  | 5 (16,7%)       | 5 (8,8%)        | 17 (12,9%)              | 27 (12,3%)   |
| Лейкоцитурия                             | 2 (6,7%)        | 12 (21,1%)      | 8 (6,1%)                | 22 (10,0%)   |
| Подъем температуры                       | 1 (3,3%)        | 3 (5,3%)        | 13 (9,8%)               | 17 (7,8%)    |
| Гематурия                                | 4 (13,3%)       | 7 (12,3%)       | 21 (15,9%)              | 32 (14,6%)   |
| Боли в животе                            | 2 (6,7%)        | 4 (7,0%)        | 12 (9,1%)               | 18 (8,2%)    |
| Микромочевой синдром                     | 2 (6,7%)        | 2 (3,5%)        | 3 (2,3%)                | 7 (3,2%)     |
| Изменения на УЗИ/урологическая патология | 1(3,3%)         | 7(12,3%)        | 17(12,9%)               | 25 (11,4%)   |
| Протеинурия                              | 4(13,3%)        | 1 (1,8%)        | 7 (5,3%)                | 12 (5,5%)    |
| Салурия                                  | 2(6,7%)         | 4 (7,0%)        | 8(6,1%)                 | 14 (6,4%)    |
| Другое                                   | 7 (23,3%)       | 12 (21,1%)      | 26 (19,7%)              | 45 (20,5%)   |
| Всего жалоб/причин                       | 30              | 57              | 132                     | 219          |

Чаще всего дети поступали в отделение нефрологии с гематурией, дизурией, лейкоцитурией, урологической патологией.

Среди других причин госпитализации выявлены: запоры, повышение АД, недержание мочи, энурез, глюкозурия, головная боль, тубулоинтерстициальный нефрит в анамнезе, изменение цвета мочи, императивные позывы.

Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

### 3.2.2.2 Структура заболеваемости органов мочевой системы у детей с СЖ

Патология, по поводу которой дети с СЖ поступали в отделение нефрологии, статистически не различалась от группы сравнения.

Чаще всего дети находились в отделении нефрологии из-за инфекции мочевой системы. ИМС страдали дети из 1 группы (уровень общего билирубина более 35мкмоль/л) – в 33,3% случаев, из 2й группы (уровень общего билирубина менее 35мкмоль/л) – в 48,6%, группы сравнения - 35,4%. Статистически значимых различий не выявлено (таблица 30).

Таблица 30

**Различные заболевания органов мочевой системы у детей с СЖ**

| Нозология                                   | 1 группа<br>п, (%) | 2 группа<br>п, (%) | К-ль<br>п, (%) | p |
|---------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|---|
| ИМС, о. и хр.<br>пиелонефрит                | 8<br>33,3%         | 18<br>48,6%        | 29<br>35,4%    | - |
| ТИН                                         | 4<br>16,7%         | 4<br>10,8%         | 6<br>7,3%      | - |
| Гломерулонефрит<br>с нефритическим<br>с-мом | 3<br>12,5%         | 3<br>8,1%          | 2<br>2,4%      | - |
| НДМП                                        | 1<br>4,2%          | 3<br>8,1%          | 10<br>12,2     | - |
| Пороки и<br>аномалии МВП                    | 3<br>12,5%         | 9<br>24,3%         | 11<br>13,4%    | - |
| Σ                                           | 24                 | 37                 | 82             |   |

Σ - дети с патологией мочевой системы (из отделения нефрологии)

Тубулоинтерстициальный нефрит диагностирован у 16,7% детей из 1 группы, 10,8% из 2 группы, у 7,3% детей из группы сравнения (различия не значимы).

Гломерулонефрит с нефритическим синдромом был у 3х из 24 детей из 1й группы, у 3х детей из 37 из 2й группы, и у 2х детей из 82 детей из группы сравнения. Разница статистически не значима (точный двусторонний критерий Фишера).

Также с одинаковой частотой выявлялась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря как у детей с СЖ, так и в группе сравнения: в 1 группе – у 4,2% детей, во 2 группе – 8,1%, в группе сравнения - у 12,2% детей.

Пороки и аномалии развития мочевыводящих путей у детей с СЖ выявлены в 1 группе у 12,5% детей, во 2й группе у 24,3% детей, в группе сравнения - у 13,4%.

По данным нозологиям мы не выявили статистически значимых различий между детьми с СЖ и детьми без нарушений билирубинового обмена.

При данном дизайне исследования не выявлено значимых различий по частоте встречаемости основных нозологических форм, относящихся к органам мочевой системы.

### **3.2.2.3 Особенности экскреции оксалатов, уратов, кальция у детей с СЖ.**

Несмотря на то, что патология, по поводу которой дети с СЖ поступали в отделение нефрологии, статистически не различалась от группы сравнения, у них были выявлены особенности экскреции с мочой некоторых ионов. А это, в свою очередь, является предрасполагающим фактором развития заболеваний органов мочевой системы.

**Экскреция оксалатов у детей с СЖ.** Анализ показал, что различия в экскреции оксалатов между группами детей до 7 лет не выявлено. У детей с СЖ средний уровень суточной экскреции оксалатов составил

141,0(104,0;273,0)мкмоль/сут.; в группе сравнения – 139 (107,0;199,8) мкмоль/сут.

Среди детей от 7 до 11 лет выявлено, что уровень экскреции оксалатов с мочой выше у детей с СЖ, чем в группе сравнения. Средний уровень оксалатов у детей с СЖ составил 270,0 (200,0;434,0) мкмоль/сут., тогда как в группе сравнения 176,0 (130,0;234,0) мкмоль/сут. ( $p<0,05$ ).

У подростков (12-17лет) степень экскреции оксалатов различалась между детьми из 1 группы - 336,0 (212,0; 434,0)мкмоль/сут. и группой сравнения - 210,0(156,5;309,5)мкмоль/сут. ( $p<0,05$ ). 2 группа детей с СЖ является промежуточной по данному признаку – 294,0 (180,0;391,0) мкмоль/сут. (таблица 31).

Таблица 31

**Суточная экскреция с мочой оксалатов, уратов и кальция у детей с СЖ**

|                                 | 3-6                    |                        | 7-11                    |                         | 12-17                   |                        |                         |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                 | Группа исследования    | Группа сравнения       | Группа исследования     | Группа сравнения        | 1 группа                | 2 группа               | Группа сравнения        |
| Экскреция оксалатов мкмоль/сут. | 141,0<br>(104,0;273,0) | 139,0<br>(107,0;199,8) | 270,0*<br>(200,0;434,0) | 176,0*<br>(130,0;234,0) | 336,0*<br>(212,0;434,0) | 294,0<br>(180,0;391,0) | 210,0*<br>(156,5;309,5) |
| Экскреция уратов ммоль/сут.     | 1,48<br>(1,34;1,76)    | 1,27<br>(0,97; 1,58)   | 1,81<br>(1,37; 2,37)    | 1,61<br>(1,27;2,08)     | 2,68*<br>(2,11;3,24)    | 2,16<br>(1,81;2,38)    | 1,91*<br>(1,64;2,39)    |
| Экскреция кальция ммоль/сут.    | 0,89<br>(0,62;1,20)    | 0,87<br>(0,42;1,16)    | 1,31<br>(0,67; 2,45)    | 1,18<br>(0,65;2,86)     | 2,07<br>(1,00;4,05)     | 2,20<br>(1,31;2,76)    | 1,65<br>(1,00;2,69)     |

Примечание: \*  $p<0,05$

Выявлена связь между СЖ и уровнем экскреции оксалатов почками: у детей с СЖ старше 7 лет количество оксалатов в суточной моче выше, чем у детей с нормальным уровнем билирубина. При СЖ следует учитывать повышенный риск развития оксалатной нефропатии и, как следствие, увеличение вероятности развития ее осложнений.

**Экскреция уратов.** Экскреция уратов в суточной моче не различалась у детей до 7 лет в группе исследования и сравнения: 1,48 (1,34;1,76) ммоль/сут. и 1,27 (0,97; 1,58) ммоль/сут., соответственно. Также среди детей от 7 до 11 лет

значимой разницы не выявлено: экскреция уратов у детей с СЖ составила 1,81 (1,37; 2,37) ммоль/сут., в группе сравнения - 1,61 (1,27; 2,08) ммоль/сут.

Тогда как экскреция уратов в суточной моче у детей с 12 до 17 лет значительно различалась между 1 и 3 группами: 2,68(2,11;3,24) ммоль/сут. и 1,91 (1,64;2,39) ммоль/сут., среднее значение уратов у детей из 2 группы имело промежуточное значение - 2,16 (1,81;2,38) ммоль/сут.

Несмотря на выявление достоверных различий, экскреция уратов в основной группе и в группе сравнения у подростков, в большинстве случаев находилась в пределах нормативных значений: до 7 лет - до 2 ммоль/сут, старше 7 лет - до 6 ммоль/сут.

**Экскреция кальция.** Уровень кальция не различался между группами 1,2,3 в трех исследованных возрастных категориях. В возрасте от 3 до 6 лет средний уровень кальция в суточной моче в основной группе был 0,89 (0,62;1,20) ммоль/сут., в группе сравнения - 0,87 (0,42;1,16) ммоль/сут. В возрасте от 7-11 лет: 1,31 (0,67; 2,45) и 1,18 (0,65;2,86) ммоль/сут. – соответственно. Средний уровень суточной экскреции кальция у детей в возрасте старше 12 лет составил в 1 группе 2,07 (1,00;4,05) ммоль/сут., во 2 группе - 2,20 (1,31;2,76) ммоль/сут., в группе сравнения - 1,65 (1,00;2,69) ммоль/сут.

У детей с СЖ и «высоким» билирубином выявлены метаболические особенности: экскреция оксалатов с мочой повышена по сравнению с детьми с нормальным билирубином. Дети с СЖ и менее значимым повышением общего билирубина имели и промежуточное значение экскреции оксалатов. Хотя при настоящем дизайне исследования мы не выявили различий в заболеваемости детей с СЖ и в группе сравнения различной патологией мочевой системы, следует учитывать, что повышенная экскреция оксалатов предрасполагает к развитию мочекаменной болезни, тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы.

**Клинический пример 8.** Больной Ю., 26 лет, наблюдается с 16-ти летнего возраста, когда при усилении гастроэнтерологических жалоб (боли в животе, отрыжка, тошнота, однократно рвота с примесью «кофейной гущи») появилась желтуха, слабость, недомогание. Из анамнеза заболевания известно, что родители начали замечать периодическое пожелтение склер у ребенка с 14-ти лет. Боли в животе беспокоили с раннего возраста. Желтуха появлялась после нарушения диеты (жирное, жареное), несоблюдения режима питания (длительные перерывы в приеме пищи), психоэмоционального стресса. Симптомы проходили после приема желчегонных средств, настоек, содержащих фенобарбитал, антисекреторных препаратов. Заболевание протекало волнообразно с обострениями несколько раз в год.

Семейный анамнез отягощен по мочекаменной болезни, гипертонической болезни.

Первый приступ почечной колики развился в 20 лет, затем в 21 и 25 лет. Обнаруженные камни (определены как оксалатные) были рентгенконтрастные около 0,5 см в диаметре. Уровень оксалатов в моче повышен. Конкременты отходили после спазмолитической терапии. Первые 2 приступа сопровождались появлением желтухи.

При осмотре в 16 лет: подросток правильного телосложения, достаточного питания, рост 178 см, масса 69 кг. Отмечается иктеричность склер, мягкого неба, легкая желтушность кожи. Печень не увеличена, болезненность в эпигастрии при пальпации. Физиологические отправления в норме, кал окрашен.

По данным лабораторных методов обследования: гемоглобин, эритроциты в пределах возрастной нормы. В плазме крови колебания уровня непрямого билирубина от 14,9 мкмоль/л в период ремиссии до 79,9 мкмоль/л во время кризов. Прямой билирубин периодически незначительно повышен до 8,5 мкмоль/л. АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, мочевины, креатинин, мочевиная кислота в норме за весь период наблюдения. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. В анализах мочи: микроэритроцитурия, непостоянная микропротеинурия. Суточная экскреция оксалатов с мочой 350 (норма до 134) мкмоль/сут. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено: размеры печени и эхо-структура в норме, полость желчного пузыря анэхогенна, лабильный перегиб между дном и телом. При ФЭГДС в 16 лет обнаружены эрозии в пилорической отделе желудка, выраженный дуоденит. В 18 лет выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс и признаки эзофагита.

Проведено генетическое обследование (Медико-генетический научный центр РАМН) - обнаружена мутация в гене, кодирующем фермент УГТ 1A1 в гомозиготном состоянии, характерная для СЖ: (ТА) 7/7.

На основании анамнеза, клинической картины, данных дополнительных методов обследования был установлен диагноз: синдром Жильбера; оксалатный уролитиаз,

метаболическая нефропатия, гипероксалурия; хронический гастрит, дуоденит, обострение; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

В этом наблюдении обращает на себя внимание то, что у данного больного имеется сочетание СЖ, оксалатного уролитиаза и заболеваний ЖКТ.

\*\*\*

Распространенность патологического ГЭР среди детей с СЖ не отличается от таковой у детей без гипербилирубинемии. Однако количество пациентов с ПГЭР увеличивается с возрастом в основной группе и в группе сравнения. Полученные данные указывают на повышенную вероятность эрозивных изменений пищевода у детей с СЖ и билирубином больше 35 мкмоль/л.

При данном дизайне исследования (обследование детей из отделения гастроэнтерологии) не получено данных о большей инцидентности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с СЖ. Также не было выявлено разницы в инфицированности *H. pylori*, частоте нарушения работы поджелудочной железы. Выявлены некоторые особенности распределения данных состояний по возрастам как в группе исследования, так и в группе сравнения: чем дети старше – тем чаще встречаются ПГЭР, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, инфицированность *H. pylori*.

Помимо гипербилирубинемии, не выявлено нарушения функции печени, а также признаков нарушения структуры печени у подавляющего большинства детей с СЖ. У детей с СЖ уровень холестерина в плазме крови даже был ниже, чем в группе сравнения. Сладж желчи в желчном пузыре у детей с СЖ встречался не чаще, чем в группе сравнения.

У детей с СЖ выявлена повышенная суточная экскреция оксалатов с мочой. Тогда как увеличения экскреции уратов и ионов кальция не выявлено.

Т.о., дополняя сведения о фенотипе детей с СЖ, мы можем сказать, что дети имеют повышенный риск развития эрозивного эзофагита при ПГЭР. А также повышена вероятность метаболических нарушений: увеличена суточная

экскреция оксалатов с мочой, что может, в свою очередь, привести к развитию в будущем мочекаменной болезни, тубулоинтерстициального нефрита, инфекции мочевой системы.

### **Обсуждение результатов исследования**

Дети с СЖ составили гетерогенную группу по возрасту, полу, степени повышения общего и непрямого билирубина, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, мочевой системы и других систем органов.

У всех детей с СЖ, обследованных генетически, в настоящей работе была выявлена мутация в промоутерном участке гена УГТ1А1 - (ТА)<sup>7</sup>. Данная мутация наиболее часто встречается у больных с СЖ [37]. У 90% детей в нашем исследовании - в гомозиготном состоянии. Вероятно, это связано с тем, что были преимущественно обследованы дети с СЖ и «высоким» билирубином. В исследовании, проведенном среди взрослых, гомозигот несколько меньше. В исследовании Шулятьева И.С. их было 82% [13]. В исследовании Курилович С.А. с соавт. - 72%.[113]. Ранняя манифестация и «высокие цифры» общего и непрямого билирубина характерны для «классического» генетического варианта СЖ - (ТА) 7 повторов вместо 6 в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы (ТА) 7/6 в настоящем исследовании имели высокий уровень общего и непрямого билирубина. Тогда как, по данным литературы, у гетерозигот редко развивается СЖ, или уровень билирубина повышается незначительно[35, 113]. Ранее были описаны другие полиморфизмы гена УГТ1А1, которые в сочетании с «классической» мутацией для СЖ или самостоятельно, влияют на степень снижения активности фермента и уровень непрямого билирубина [49,114-116].

Следует отметить, что при клинической картине СЖ (доброкачественная желтуха, подъем билирубина преимущественно за счет не прямой фракции и исключение других причин желтухи) у всех генетически обследованных пациентов подтвердился диагноз СЖ. Следовательно, для постановки диагноза СЖ у детей в подавляющем большинстве случаев достаточно клинических признаков и проведения лабораторно-инструментального обследования.

Проведение генетического типирования обязательно при диагностических сложностях: сочетании нескольких причин желтухи, ранний возраст манифестации (до 7 лет), признаки поражения печени. Генетическое обследование должно быть завершающим в плане обследования ввиду высокой частоты данной мутации в популяции и высокой вероятности диагностических ошибок в случае неисклечения других причин желтухи, но наличия генетического дефекта, характерного для СЖ.

В нашем исследовании большинство детей с СЖ были подростки (78,8%), что согласуется с данными литературы о преимущественном дебюте СЖ во 2-3 декаду жизни[4,19]. 13,7% детей были в возрасте 7-10 лет, 7,5% детей - в возрасте от 3 до 6 лет. Данное наблюдение является важным для правильной интерпретации гипербилирубинемии у детей дошкольного и препубертатного возраста. Также значения общего и непрямого билирубина были у них значительно ниже, чем у подростков. Это означает, что лабораторные и, реже, клинические проявления СЖ могут присутствовать уже в раннем возрасте. Обнаружение высоких цифр билирубина у детей дошкольного возраста при СЖ встречается редко и может представлять диагностические трудности. В этом случае после исключения остальных причин желтухи необходимо генетическое обследование для подтверждения диагноза [117]. Что происходит с уровнем билирубина во взрослом возрасте недостаточно изучено.

Согласно ряду авторов, половой диморфизм при СЖ составляет мальчики:девочки 3-7:1[4,19]. Есть данные об одинаковой частоте СЖ у мужчин и женщин[118]. В нашем исследовании соотношение по полу у детей до 10 лет различалось незначительно, тогда как с возрастом перевес в сторону мужского пола возрастал и достигал у детей 14-17 лет 2,6:1. То есть в нашем исследовании перевес в сторону мужского пола появляется только, начиная с подросткового возраста.

Нами отмечен половой диморфизм не только по количественному соотношению мальчиков и девочек, но и по степени выраженности желтухи (гипербилирубинемии). У мальчиков, начиная с подросткового возраста,

регистрировались значимо более высокие цифры общего и непрямого билирубина, чем у девочек-подростков. Хотя увеличение непрямого билирубина происходит у девочек в возрасте старше 11 лет, но в дальнейшем средние значения не растут. Тогда как у мальчиков среднее значение общего и непрямого билирубина нарастает постепенно, затем в возрасте старше 13 лет происходит значительный скачок уровня непрямого и общего билирубина. Это соответствует возрасту полового созревания девочек и мальчиков: у девочек половое созревание начинается раньше и гормональная перестройка заканчивается раньше, тогда как у мальчиков половое созревание начинается и заканчивается на 2-3 года позже [119].

Уровень непрямого билирубина при СЖ косвенно отражает активность фермента УГТ1А1 в печени. Как ранее было отмечено, на него влияет уровень мужских половых гормонов [30]. Однако нами было показано, что и у девочек в подростковом возрасте также происходит рост непрямого билирубина. Ряд авторов отмечает рост непрямого билирубина у женщин во время беременности [120, 121]. Вероятно, на активность УГТ1А1 влияют и женские половые гормоны, но в меньшей степени.

Уровень же прямого билирубина в нашем исследовании не зависел от возраста и пола детей, но имел сложную зависимость от уровня непрямого билирубина. Его среднее значение увеличивалось вначале по мере роста непрямого билирубина, а затем даже снижалось при достижении средних цифр непрямого билирубина более 40 мкмоль/л. Таким образом, нами выявлена сложная зависимость уровня прямого билирубина от непрямого при СЖ. По данным литературы, конъюгация непрямого билирубина в гепатоците и экскреция прямого билирубина в желчь взаимозависимы [41]. Возможно, при значительном увеличении субстрата (непрямого билирубина), ускоряется транспорт в желчь конъюгированного билирубина, что приводит к его «невысокому» уровню в крови. А при относительно невысоком (допороговом) уровне непрямого билирубина этого не происходит. Можно предположить, что уровень прямого и непрямого билирубина при СЖ зависит от особенностей

строения не только УГТ1А1, но и от неизученного переносчика прямого билирубина через мембрану. Его генетический полиморфизм, вероятно, также влияет на клиническую картину СЖ.

Таким образом, на функцию фермента УГТ1А1 влияют как внешние факторы (голодание, стресс, физическая нагрузка, острая пища, ментол, некоторые лекарственные препараты), так и эндогенные факторы (особенности генотипа, пол, период бурного роста, гормональная перестройка). Снижение активности фермента может привести к нарушению различных метаболических процессов в организме в целом. В нашем исследовании мы попытались понять, будет ли влиять на особенности фенотипа детей с СЖ степень повышения общего и непрямого билирубина.

Для многих генетических заболеваний характерно нарушение корреляции между ростом и массой тела [122]. Дети с СЖ уже в периоде новорожденности имели особенности показателей роста по сравнению с контрольной группой: преобладание показателей длины тела над массой.

У детей с СЖ в постнатальном периоде, как и в случае с новорожденными, имело место увеличение длины тела в большей степени, чем массы. Анализ полученных данных выявил закономерность в развитии детей с СЖ: рост преобладает над массой как к моменту рождения, так и в течение дальнейшего развития ребенка. Что согласуется с недавним исследованием среди взрослых пациентов с СЖ: у них был обнаружен более низкий индекс массы тела и холестерин плазмы крови [123].

Повышенный уровень непрямого билирубина указывает на снижение активности фермента УГТ1А1, что ведет к нарушению метаболизма и к включению регуляторных механизмов организма. Согласно теории функциональных систем П.К. Анохина, это должно приводить к активации гипоталамо-гипофизарной системы [124]. С чем можно связать то, что дети с СЖ в различном возрасте были значимо выше детей без нарушения билирубинового обмена. Возможно, при активации гипоталамо-гипофизарной системы,

происходит усиление синтеза тропных гормонов. В свою очередь, увеличение длины тела больше связывают с действием соматотропного гормона[119].

Особенностью детей с СЖ является то, что у них в период новорожденности массо-ростовые показатели не зависели от уровня билирубина в дальнейшем. Это можно объяснить следующим образом: созревание глюкуронилтрансферазной системы происходит до двухнедельного возраста жизни[125], а у детей с СЖ во внутриутробном периоде имеет место более выраженное нарушение ее активности за счет физиологической незрелости и генетических факторов. Также свой вклад в компенсацию сниженной ферментной активности плода вносит работа УГТ1А1 печени матери. Однако ее фермент, в свою очередь, тоже может работать недостаточно, но это в настоящем исследовании не учитывалось.

В дальнейшем, по мере физиологического созревания глюкуронилтрансферазной системы, на первое место выходят генетические факторы самого ребенка. Полученные данные позволяют предположить, что у детей с СЖ и более высокой активностью фермента, нарушения метаболизма не столь выражены и не достигают порога активации для увеличения выработки «тропных» гормонов. Тогда как у детей с более низкой активностью глюкуронилтрансферазной системы метаболические нарушения выражены больше, что приводит к активации гипоталамо-гипофизарной системы и, возможно, большей выработке гормона роста.

Исходя из результатов исследования, можно говорить о том, что у детей с СЖ формируется особый фенотип, который характеризуется более высоким ростом с нормальной массой или дефицитом массы тела.

У детей с СЖ в подростковом возрасте мы чаще, чем в группе сравнения, находили признаки СНДСТ. Эти признаки у детей с СЖ были наиболее выражены при «высоком» значении общего (более 35 мкмоль/л) билирубина. Следовательно, особенности метаболизма у детей с СЖ увеличиваются с ростом общего и непрямого билирубина, что является отражением сниженной функции фермента и, возможно, прямым действием непрямого билирубина на ткани.

Вероятно, снижается активность этого изофермента и в отношении других веществ. А т.к. фермент UGT1A1 участвует в метаболизме и детоксикации многих других эндогенных и экзогенных веществ, это может приводить к нарушению адаптации и предрасполагать к развитию различных заболеваний.

Высокий рост и дефицит массы тела, в свою очередь, являются одними из малых признаков системной дисплазии соединительной ткани. Признаки данного синдрома обнаружены у детей с СЖ и высоким билирубином чаще, чем в группе сравнения. Дмитричков В.В. с соавт. в исследовании детей и подростков с СЖ не выявил по большинству признаков СНДСТ достоверных отличий от группы сравнения. В указанном исследовании не проводилось подразделение детей в зависимости от степени подъема билирубина, возможно, с этим связано отсутствие зависимости. В то же время авторы отметили частое обнаружение у пациентов с СЖ висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани [11]. В нашем исследовании оценка проводилась комплексно по внешним и висцеральным признакам.

Ранее было отмечено, что дети и взрослые с СЖ часто имеют астеноневротический синдром, повышенную тревожность [14, 58, 79, 113]. В настоящем исследовании дети с СЖ и «высоким» билирубином чаще имели СВД по ваготипу и склонность к брадикардии и брадиаритмии, по сравнению с контрольной группой. Данные особенности вегетативного статуса часто ассоциируются с СНДСТ[126]. Развитие СВД может отражать снижение адаптации у детей с СЖ. Известно, что билирубин является эндогенным токсином, повышенная концентрация которого, может оказывать отрицательное влияние на функцию вегетативной нервной системы.

Ранее делались предположения о наличии скрытого гемолиза у пациентов с СЖ. Курилович С.А. с соавт. отмечает особенности эритроцитов у взрослых пациентов с СЖ. Показаны существенные отличия в вязкоэластических свойствах эритроцитов при СЖ: амплитуда деформации, скорость движения к электродам и поляризуемость на всех частотах оказались достоверно ниже, а обобщенные показатели жесткости, вязкости, индекс агрегации и деструкции на

всех частотах - выше, чем в группе сравнения, уменьшение стойкости эритроцитов к различным воздействиям [127].

Тогда как в исследовании Kulkarni с соавт. признаков гемолиза у доноров крови с СЖ выявлено не было [128]. Показатели гемограммы были в норме.

Подымова С.Д. отмечает повышенный гемоглобин у взрослых пациентов с СЖ [19]. В недавнем исследовании у доноров крови с непрямой гипербилирубинемией (диагностирован СЖ) также был выявлен повышенный гемоглобин, эритроциты, гематокрит [9]. У детей же нами отмечен более высокий уровень гемоглобина у мальчиков с общим билирубином больше 35 мкмоль/л. Признаков гемолиза не обнаружено. Разницы между девочками с СЖ и из группы сравнения по уровню гемоглобина и эритроцитов выявлено не было.

Подымова С.Д. объясняла повышенный гемоглобин более высокой кислотностью желудка и, как следствие, лучшим всасыванием железа.

По нашему мнению, ген СЖ, возможно, проявляется у более высоких людей в связи с большим количеством у них эритроцитов и гемоглобина. Это может быть связано с большим количеством субстрата фермента UGT1A1, а т.к. его активность снижена, у них выявляется более высокий уровень непрямого и общего билирубина.

Нельзя также исключить прямого воздействия повышенного билирубина на костный мозг. Ведь считается, что непрямой билирубин является антиоксидантом, возможно, благодаря этому дети имеют более высокий рост и высокий уровень эритроцитов и гемоглобина.

В процессе эмбриогенеза печень формируется как производное кишечной трубки. Печень по отношению к двенадцатиперстной кишке является эволюционно более молодым образованием, между ними имеется эмбриогенетическое сродство [82]. Поэтому патологические процессы в двенадцатиперстной кишке, которые мы наблюдали у детей с СЖ, могут ухудшать функцию глюкуронилтрансферазной системы печени. А так как у

больных с СЖ это система генетически нарушена, то это будет проявляться в виде криза с повышением уровня билирубина.

В литературе описано много сочетаний заболеваний различных органов и систем с СЖ. Наиболее часто упоминаются заболевания ЖКТ [14,47,58]: гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дискинезия ЖВП.

Показан повышенный риск образования желчных камней у взрослых и у детей с СЖ, особенно при сочетании с заболеваниями, связанными с хроническим гемолизом[71-73].

В нашем исследовании получены данные, что дети с СЖ чаще имеют эрозии пищевода при ПГЭР. Склонность к образованию эрозий слизистой пищевода увеличивается с ростом общего билирубина и не зависит от возраста ребенка - у 37,8% с «высоким» билирубином. В то же время более частого развития ПГЭР не выявлено.

По данным литературы недостаточность кардии встречалась у 44% детей с СЖ по результатам ФЭГДС [14]. У детей с СЖ чаще имеет место щелочной гастроэзофагеальный рефлюкс[59]. В сообщении, посвященном пищеводу Баррета, описано три клинических случая данного заболевания, один из которых был у молодого мужчины с СЖ[60].

Очевидно, в основе развития эрозий пищевода лежит генетическая предрасположенность. Развитие эрозий пищевода также встречается у младенцев с таким генетическим заболеванием как врожденный пилоростеноз [62].

Ген СЖ картирован на второй хромосоме. Существует кластер заболеваний, картированных на данной хромосоме, но поражающий разные органы и системы[129]. На 2-й хромосоме также расположен ген, отвечающий за формирование соединительной ткани. У детей с СЖ часто обнаруживаются признаки соединительнотканной дисплазии, возможно, эти признаки наследуются сцеплено.

Признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани вместе с вегетативными нарушениями являются предрасполагающими

факторами к развитию ПГЭР, эрозивного эзофагита из-за нарушения работы кардиального и пилорического сфинктеров[59].

При СЖ выявлено нарушение состава желчи, что может привести к нарушению прокинетических, регуляторных свойств желчи и, как следствие, забросу содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем в пищевод [47].

При нарушении оттока желчи у больных с СЖ может уменьшаться всасывание витамина К и снижаться синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Так как было установлено, что при эрозивно-язвенных процессах верхних отделов ЖКТ имеются нарушения в свертывающей системе крови[130].

Таким образом, выявленную особенность течения ГЭРБ с развитием эрозивного эзофагита независимо от возраста ребенка при СЖ необходимо учитывать при составлении плана диагностических и лечебных мероприятий.

Не выявлено увеличения частоты эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, а также язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при данном дизайне исследования. Частота язвенной болезни двенадцатиперстной кишки была высокой как среди детей с СЖ, так и в группе сравнения, и нарастала с возрастом у детей.

В настоящем исследовании не выявлено повышения частоты билиарного сладжа у детей с СЖ. У детей с «высоким» билирубином частота обнаружения билиарного сладжа составила 28,3%, у детей с СЖ и «низким» билирубином – 31,7 %, в группе сравнения - 37,4%. В исследовании Подымовой С.Д. с соавт. получены подобные результаты: билиарный сладж обнаружен у 27% взрослых больных с СЖ [131].

Увеличения частоты ЖКБ в настоящем исследовании у детей с СЖ не выявлено. Вероятно, это связано с небольшой длительностью заболевания.

Признаков повышения частоты нарушения функции печени, размеров печени в данной работе не выявлено. Уровень АСТ и АЛТ, а также холестерина даже был значимо ниже у детей с СЖ и «высоким» билирубином по сравнению

с двумя остальными группами. Возможно, это связано с тем, что среди детей с «высоким» билирубином меньше было детей с избыточным весом, при котором эти показатели могут быть повышены. Более низкий уровень холестерина у пациентов с СЖ был также обнаружен в недавнем исследовании у взрослых с СЖ [123]. Этим объясняется снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с СЖ.

Наличие *H.pylori* у детей с СЖ вне зависимости от уровня билирубина не отличалось от группы сравнения. В свою очередь, это может объяснять одинаковую частоту эрозивно-язвенных процессов желудка и двенадцатиперстной кишки.

Lee с соавт. предположил, что у части пациентов с СЖ имеется сопутствующий дефект изофермента UGT1A6, который отвечает за метаболизм серотонина, и что синдром диареи при СЖ может быть связан с увеличением количества серотонина в тканях [78]. Однако нами не было выявлено разницы в частоте нарушения стула у детей с СЖ и группы сравнения.

В отделении нефрологии мы не выявили разницы по частоте встречаемости инфекции мочевой системы, острого гломерулонефрита с нефритическим синдромом, тубулоинтерстициального нефрита, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, аномалий развития мочевых путей у детей с СЖ и в группе сравнения. В то же время у детей старше 7 лет с СЖ выявлен повышенный уровень экскреции оксалатов в сравнении с детьми без СЖ. Степень повышения зависела от степени повышения общего и непрямого билирубина. Это может впоследствии привести к развитию инфекции мочевой системы, мочекаменной болезни, тубулоинтерстициального нефрита [132].

Таким образом, СЖ не только заболевание печени, но и влияет на другие системы органов.

Говоря о фенотипе детей с СЖ в широком смысле слова (клинические, параклинические признаки, риски развития той или иной патологии): мы пришли к тому, что это чаще мальчики или девочки-подростки с ростом выше среднего, нормальным весом или дефицитом массы тела, признаками системной

недифференцированной дисплазии соединительной ткани, повышенным гемоглобином (у мальчиков). Для таких детей чаще характерна ваготония. Дети с СЖ имеют повышенный риск развития эрозий пищевода при ГЭРБ. Со стороны почек: экскреция оксалатов с мочой повышена, что может привести к развитию ИМС, ТИН, МКБ. Дополняя это данными других авторов: пациенты с СЖ имеют повышенный риск холелитиаза. Для больных с СЖ характерна повышенная тревожность, мнительность.

***Подходы к ведению детей с СЖ. Обсуждение.*** Исходя из результатов настоящего исследования, а также из накопленных данных о СЖ, нами сформулированы подходы к ведению детей с СЖ.

Основной задачей врача является сохранение здоровья детей с СЖ в широком смысле этого слова, что включает в себя не только лечебные мероприятия, но стремление к сохранению психологического ощущения здоровья у детей СЖ. В настоящее время большой объем лекарственных препаратов, постоянный контроль биохимического анализа крови и других показателей создает ауру «нездоровья» вокруг этих пациентов. Некоторые исследователи говорят о повышенной тревожности пациентов с СЖ [79]. В связи с этим дети не должны чувствовать себя «больными» только из-за наличия СЖ. Ограничения должны быть минимальными. Строгие запреты могут вызвать у подростка протест и обратный эффект.

Нет необходимости значительно ограничивать физические нагрузки всем пациентам с СЖ, а только в том случае, если данный вид физических нагрузок вызывает ухудшение самочувствия и нарастание желтухи. При отсутствии сопутствующей патологии показан стол №15 по Певзнеру с ограничением оксалатогенных продуктов и продуктов, провоцирующих рефлюкс. Регулярность питания играет важную роль в ведении детей с СЖ, т.к. голодание провоцирует желтуху и нарушение самочувствия (криз). Целесообразно использование продуктов для «полезного перекуса»: молочные коктейли, питьевые йогурты.

У детей с СЖ выявлена склонность к эрозивному поражению пищевода при ГЭРБ, что следует учитывать при составлении плана обследования и ведения. При упорных жалобах на отрыжку и изжогу, боли в животе следует прибегать к эндоскопическому методу обследования. Необходим контроль УЗИ желчного пузыря для своевременной диагностики ЖКБ. Выявленная особенность детей к увеличению экскреции оксалатов с мочой потенциально увеличивает риск развития ИМС, МКБ, ТИН. Дети нуждаются также в контроле работы почек. Исследование мочевого осадка 1 - 2 раза в год. Проводить ультразвуковое исследование не только брюшной полости, но и почек.

Ввиду того, что дети с СЖ часто характеризуются ускоренным ростом, это может привести к нарушению адаптации в виде вегетативной дисфункции, мнестическим расстройствам. Следовательно, детям с СЖ может понадобиться помощь кардиолога, невролога, психолога, которым следует учитывать особенности таких детей.

Медикаментозное лечение играет второстепенную роль. Лекарственные препараты следует использовать при кризе и при недостаточности коррекции режима дня и питания или при невозможности их соблюдения, а также при возникновении сопутствующей патологии.

Традиционно используются гепатопротекторы, препараты для улучшения оттока желчи: травяные препараты и препараты урсодезоксихолевой кислоты.

При выраженном повышении билирубина (во время криза), возможно, использование фенобарбиталсодержащих препаратов и собственно фенобарбитала. Однако у детей применение их ограничено в силу возраста. Учитывая волнообразный характер течения заболевания, в большинстве случаев использование их нецелесообразно.

Дети с СЖ имеют некоторые фенотипические особенности, которые необходимо учитывать при составлении плана наблюдения за таким ребенком. Однако сам по себе диагноз СЖ, не указывает на наличие той или иной хронической патологии и, как правило, не требует медикаментозной коррекции.

## Заключение

В настоящее время синдром Жильбера считается распространённой наследственной ферментопатией, проявляющейся умеренной желтухой за счет повышения преимущественно непрямого билирубина. Генетический дефект, приводящий к снижению активности УГТ1А1 в печени, расположен на 2й хромосоме. Представлен основной мутацией промоторного участка гена УГТ1А1 А(ТА)7ТАА и дополнительными мутациями в том же гене, имеющими как синергическое с основной мутацией, так и самостоятельное значение для развития клинической картины заболевания.

СЖ проявляется не только желтухой, имеются другие клинические проявления: астенический синдром, боль в животе и другие симптомы диспепсии. Однако они присутствуют не всегда.

Пациенты с повышением билирубина преимущественно за счет непрямой фракции без признаков гемолиза и поражения печени встречаются в практике врачей различных специальностей. Интерпретация желтухи и тактика ведения таких пациентов нередко представляет трудности.

Ранее не изучался комплексно фенотип детей с СЖ. Было отмечено, что среди пациентов с СЖ встречаются дети с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, синдромом вегетативной дисфункции. Известно, что повышение непрямого билирубина при СЖ приводит к повышенному риску образованию желчных камней. Многие авторы отмечают частое сочетание заболеваний ЖКТ у детей и взрослых с СЖ. Однако не проводилось сравнения с контрольной группой.

Исходя из того, что фенотип детей с СЖ описан недостаточно, и частота большинства заболеваний ЖКТ и органов мочевой системы не изучалась в сравнении с контрольной группой, в нашем исследовании была поставлена следующая цель: выявить клинические и параклинические особенности детей с синдромом Жильбера, а также частоту возникновения и структуру сочетанной патологии различных систем органов.

Для достижения поставленной цели были обследованы дети из отделений гастроэнтерологии и нефрологии скорпомощной московской клинической больницы. Группу сравнения составили дети из тех же отделений без СЖ. Массо-ростовые показатели детей с СЖ при рождении сравнивали со здоровыми новорожденными.

Были исследованы некоторые параметры фенотипа детей с СЖ: уровень фракций билирубина в зависимости от возраста и пола, особенности роста детей при рождении и в дальнейшем, наличие признаков соединительнотканной дисплазии, уровень эритроцитов и гемоглобина, особенности вегетативного статуса детей с СЖ. Большинство из указанных характеристик рассматривались у детей с СЖ в зависимости от степени повышения билирубина и в группе сравнения.

У части детей с СЖ был исследован генотип: типирован промоторный участок гена UGT1A1. У всех генотипированных детей в нашем исследовании с клиническим диагнозом СЖ, обнаружена мутация (ТА)<sub>7</sub> в гене UGT1A1 (наиболее частая мутация, характерная для СЖ). У детей с СЖ чаще, чем у взрослых, выявлялся данный генотип в гомозиготном состоянии. Что подтверждает мнение, что у гомозигот имеет место более ранняя манифестация СЖ.

Выявлено, что манифестирует СЖ чаще в предпубертальном и пубертальном возрасте, это согласуется с предыдущими исследованиями. Но у 7,5% детей СЖ манифестирует до школы. Уровень непрямого и общего билирубина у них сравнительно ниже, чем у подростков. Это представляется важным для диагностики СЖ в различные возрастные периоды.

Интересно, что перевес мужского пола среди детей с СЖ появляется лишь в пубертальном возрасте. До пубертального периода соотношение полов равно. Также и уровень непрямого и общего билирубина выше у мальчиков, начиная с подросткового возраста, чем у девочек. Скачок непрямого билирубина плазмы крови соотносится с возрастом гормональной перестройки у девочек (начиная с 11 лет) и у мальчиков - на несколько лет позже (с 13-14 лет). Эти результаты

согласуются с предыдущими исследователями, которые утверждали о влиянии мужских половых гормонов на функцию фермента УГТ1А1. В меньшей степени, вероятно, и женские половые гормоны влияют на функцию данного фермента.

Нами выявлены особенности антропометрических показателей детей с СЖ как при рождении, так и в дальнейшем. Дети имеют ускоренный рост, масса тела при этом обычно в норме или имеет место ее дефицит.

Мы получили данные, что у подростков с подъемом билирубина более 35 мкмоль/л чаще встречаются признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, чем у детей без СЖ или умеренным подъемом билирубина. Дети СЖ склонны к ваготонии, брадикардии и брадиаритмии более чем дети без СЖ или незначительным подъемом билирубина.

Подымова С.Д. с соавт. отмечает более высокий уровень гемоглобина у пациентов с СЖ. Мы получили подобный результат у мальчиков подростков с СЖ: уровень гемоглобина у них был выше.

Особенности фенотипа детей с СЖ были дополнены данными об особенностях течения некоторых заболеваний ЖКТ и органов мочевой системы.

Было показано, что наличие СЖ не увеличивает риск развития эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако выявлена склонность детей с СЖ к более частому развитию эрозий пищевода при наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса, чем в группе сравнения. Частота эрозий при ПГЭР у подростков с СЖ и «высоким» билирубином достигает 37,5%.

Не выявлено увеличения частоты нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, частоты функциональных нарушений и анатомических особенностей строения толстой кишки по сравнению с детьми без СЖ.

У детей с СЖ была определена экскреция некоторых ионов с мочой (оксалатов, уратов, кальция), которые являются основой мочевых конкрементов. Выявлена повышенная суточная экскреция оксалатов у детей с СЖ и высоким

билирубином старше 7 лет. Что впоследствии может привести к развитию инфекции мочевой системы, уролитиазу, тубулоинтерстициальному нефриту.

Таким образом, при выявлении умеренной желтухи у ребенка с ростом выше среднего, без избыточного веса, с признаками системной дисплазии соединительной ткани, склонным к ваготонии можно заподозрить СЖ. Необходимо помнить, что дети с СЖ, а впоследствии и взрослые, имеют повышенный риск развития холелитиаза. В нашей работе показан повышенный риск развития эрозий пищевода. А также повышена экскреция оксалатов с мочой. В связи с этим им необходим контроль не только состояния желчевыводящих путей путем ультразвукового исследования, но и проведения биохимического анализа мочи, определение мочевого осадка, УЗИ почек и мочевого пузыря.

В то же время дети с СЖ могут заниматься спортом, соблюдать диету для здоровых детей, следует ограниченно использовать лекарственные препараты.

Задачи данного исследования выполнены, цель достигнута: описан фенотип детей с СЖ, найдены некоторые клинические особенности детей с СЖ, изучена частота различных состояний ЖКТ и органов мочевой системы. Проведено исследование с использованием группы сравнения.

Представляет интерес для проведения дальнейших исследований:

- на сколько характеристики детей и подростков сохраняются у взрослых: рост выше среднего, реже встречаются пациенты с избыточным весом, высоким уровнем гемоглобина
- как изменяется далее с возрастом уровень билирубина: снижается или увеличивается в зависимости от возраста и пола
- дальнейшее изучение особенностей поражения пищевода у детей и взрослых с СЖ, риск возникновения у них пищевода Барретта
- происходит ли реализация рисков развития уролитиаза, инфекции мочевой системы, тубулоинтерстициального нефрита у взрослых с СЖ
- распространенность у детей с СЖ патологии сердечно-сосудистой системы и аллергопатологии. Учитывая, что у детей с СЖ выявлены

особенности вегетативного статуса, склонность к брадикардии и брадиаритмии, можно ожидать особенностей течения кардиоваскулярной патологии, аллергопатологии, иммунологических нарушений

- существуют ли особенности течения беременности у женщин с СЖ
- влияние на метаболизм различных лекарственных препаратов наличия СЖ

В рамках данной работы был изучен фенотип детей с СЖ, а также особенности клинического течения сочетанной патологии ЖКТ и органов мочевой системы. Установлено, что нарушение работы одного фермента накладывает отпечаток на весь организм, на его рост и развитие, особенности вегетативного статуса, кроветворение, течение некоторых заболеваний; вместе с тем СЖ не является жизнеугрожающим заболеванием. При ведении таких пациентов должны сочетаться «разумный» баланс наблюдения и применения «минимально» необходимых ограничений в режиме дня, физических нагрузок, питания и приеме лекарственных препаратов.

## Выводы

1. Дети с СЖ по концентрации общего и непрямого билирубина сыворотки крови являются гетерогенной группой, - уровень общего билирубина колеблется от субнормальных значений до 125 мкмоль/л. Концентрация общего и непрямого билирубина нарастает с возрастом ребенка, а также выше у мальчиков подростков, чем у девочек. Количество мальчиков с СЖ преобладает над девочками только с подросткового возраста.
2. Основной генетический вариант СЖ у детей - увеличение числа повторов (ТА) до 7 в промоторном участке гена UGT1A1; в гомозиготном состоянии – у 90% детей, в гетерозиготном состоянии - у 10%.
3. Для детей с СЖ характерно отклонение массо-ростовых показателей: преобладание роста над массой, начиная с пренатального периода и далее во всех возрастных группах.
4. Дети с СЖ чаще здоровых сверстников имеют признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Особенно это характерно для подростков с более высоким уровнем общего билирубина сыворотки крови (более 35 мкмоль/л) - 28% детей имели системную недифференцированную дисплазию соединительной ткани.
5. У детей с СЖ и уровнем общего билирубина более 35 мкмоль/л чаще, чем в группе сравнения, имеют место проявления ваготонии (мраморность кожи конечностей, плохая переносимость душных помещений, синкопальные состояния, обмороки, брадикардия и брадиаритмия, тревожность, ипохондрия).
6. СЖ у детей часто сочетается с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У детей с СЖ значимо чаще, чем в группе сравнения выявляются эрозии пищевода при ГЭР; у подростков с уровнем общего билирубина более 35 мкмоль/л частота эрозий пищевода составила 37,5% от всех случаев патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Однако частота эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, частоты функциональных

нарушений и анатомических особенностей строения толстой кишки сравнима с таковой у детей без СЖ.

7. Особенностью детей с СЖ является увеличение суточной экскреции оксалатов с мочой. Степень оксалурии коррелирует с уровнем непрямого и общего билирубина в плазме крови. Средний уровень оксалатов у детей старше 7 лет с СЖ значимо выше, чем у детей из группы сравнения.

## Практические рекомендации

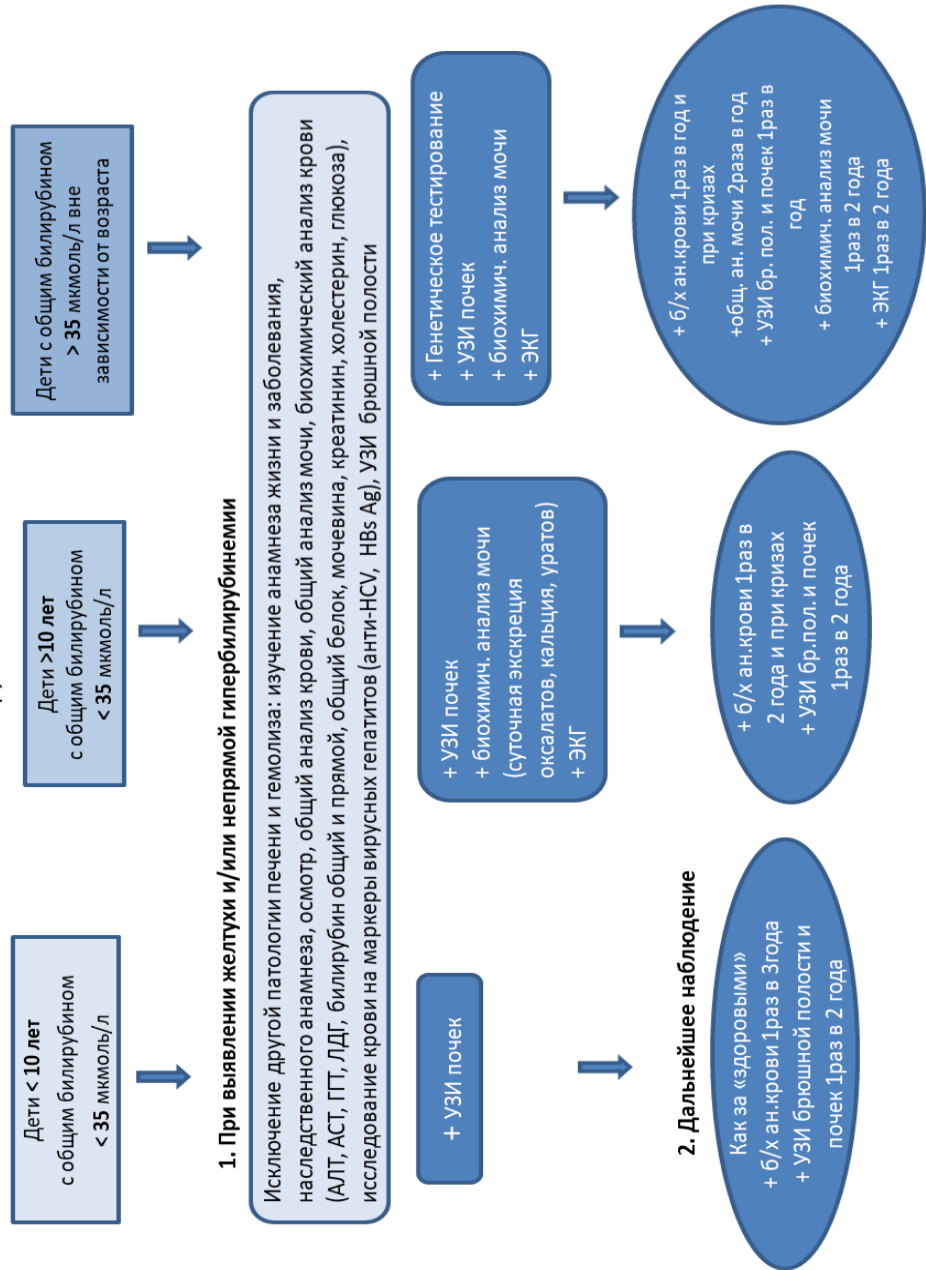
### *Общие положения*

1. Детям с эпизодами желтушности склер, слизистых и кожи или при случайном обнаружении повышенного билирубина крови необходимо комплексное обследование и включение в диагностический поиск синдрома Жильбера.
2. Знание типичного фенотипа СЖ (мальчик-подросток или девочка-подросток, высокого роста, худощавые, с признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, вегетативным расстройством) может помочь поставить правильный диагноз при обнаружении желтухи и диагностических трудностях.
3. Комплексное обследование ребенка с ростом выше среднего, без избыточного веса, с признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, склонным к ваготонии, с тревожностью, мнительностью должно включать тщательный осмотр кожи и слизистых на наличие желтушности, определение фракций билирубина в плазме крови для исключения течения СЖ.
4. Генетическое тестирование на наличие мутации в промоторном участке гена УГТ1А1 следует проводить для подтверждения диагноза СЖ после исключения других причин желтухи всем детям с подъемом общего билирубина больше 35 мкмоль/л или при наличии признаков нескольких видов желтух.
5. Учитывая особенности детей с СЖ, им может потребоваться консультация невролога, кардиолога, ортопеда, а также психолога.
6. Дети с СЖ нуждаются в мониторинге состояния желудочно-кишечного тракта: прицельный сбор жалоб на диспепсию, нарушение стула. Детям с СЖ подросткового возраста с жалобами на диспепсию показано проведение ФЭГДС для исключения эрозий пищевода при ГЭР. Дети с СЖ нуждаются в проведении ультразвукового исследования брюшной полости не реже 1 раза

в два года.

7. Детям с СЖ показан контроль состояния органов мочевой системы. Проведение общего анализа мочи 1-2 раза в год. Исследование суточной экскреции оксалатов и других пролитогенных ионов 1 раз в 2 года, при УЗИ брюшной полости проводить также УЗИ почек и мочевого пузыря.

Алгоритм наблюдения за детьми с СЖ в зависимости от возраста и степени повышения общего билирубина.



**3. По показаниям:** жалобы, отклонения при осмотре (помимо желтухи), в лабораторных показателях или инструментальных исследованиях - дополнительное обследование и консультация профильных специалистов (гастроэнтеролог, нефролог, кардиолог, ортопед, невролог, психолог).

## Список сокращений

АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ЖВП – желчевыводящие пути  
ЖКБ – желчекаменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖП – желчный пузырь  
ИМС – инфекция мочевой системы  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МКБ – мочекаменная болезнь  
НепрБ – непрямой билирубин  
ОбщБ – общий билирубин  
ПГЭР – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс  
ПрБ – прямой билирубин  
СВД – синдром вегетативной дисфункции  
СЖ – синдром Жильбера  
СНДСТ – системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани  
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит  
УГТ1А1 – уридиндифосфоглюкуронилтрансфераза 1А1  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭХО-КГ – ультразвуковое исследование сердца  
ЭКГ – электрокардиография  
анти-НСV – антитела к гепатиту С  
HBs Ag – антиген гепатита В  
Hb – гемоглобин  
Hр, H. pylori – Helicobacter pylori

### Список использованной литературы

1. Gilbert A. De l'ictère familial; contribution a l'étude de ladiathese biliare/ A.Gilbert, M.J.Castaigne, P.Lereboullet //Semaine Mtdicale (Paris). – 1900. - Vol. 20. - P.281.
2. Gilbert A. Les trois cholemies congenitales/ A. Gilbert, P. Lereboullet, M. Herscher// Bulletins et MCmoires de la Socittt Mtdicale des H8pitaux de Paris. – 1907 - Vol.24. – P.1203-1210.
3. Strassburg C.P. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg?/ C.P. Strassburg// Drug Metabolism Reviews. - 2010.- Vol.42(1).- P.168–181.
4. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ./ Ш. Шерлок, Дж. Дули; Гл. ред. Апросина З. Г., Мухин Н. А. - М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 859 с.
5. Strassburg C.P., Nguyen N., Mannss M.P., Tukey R. H. UDP-glucuronosyltransferase Activity in Human Liver and Colon/ C.P.Strassburg // Gastroenterology. – 1999. - Vol. 116. – P.149–160
6. Gwee K. A. The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening programme in Singapore/ K.A.Gwee, E.S.Koay, J.Y.Kang// Singapore Medical Journal. – 1992. - Vol. 33. – P.588–589.
7. Buyukasik Y. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome/ Y. Buyukasik, U. Akman, N.S. Buyukasik et al.// The American Journal of the Medical Sciences. – 2008. - Vol.335(2). – P.115–119.
8. Biondi M. L. Contribution of the TATA-Box Genotype (Gilbert Syndrome) to Serum Bilirubin Concentrations in the Italian Population/ M. L.Biondi, O.Turri, D.Dilillo, G.Stival, E. Guagnellini // Clinical Chemistry. – 1999. - Vol.45(6). – P.897-898.
9. Jamwal M. Disease-modifying influences of coexistent G6PD-deficiency, Gilbert syndrome and deletional alpha thalassemia in hereditary spherocytosis: A report of three cases/ M.Jamwal, A. Aggarwal, V.Kumar et al.// Clinica Chimica Acta. – 2016. - Vol.458. – P. 51-54.
10. Rasool A. Gilbert's syndrome - a concealed adversity for physicians and surgeons/ A. Rasool, S.Sabir, M.Ashlaq et al.// Journal of Ayub Medical College, Abbottabad. - 2015. - Vol. 27(3). - P. 707-710.
11. Дмитрачков В.В. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с синдромом Жильбера. Материалы 16 международного Славяно-балтийского научного форума « Санкт-Петербург – Гастро-2014»/ В.В. Дмитрачков, О.В.Самохвал, В.Д. Юшко, Н.Н. Белинский - 19-21 мая 2014г. - 52 с.
12. Курилович С.А. Особенности синдрома Жильбера у больных с различными генотипами UGT1A1/ С.А.Курилович, Е.Г.Немцова, М.В.Кручинина, В.Н. Максимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. - № 9 (133). - С. 32-37.

13. Шулятьев И. С. Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47 / Шулятьев Илья Сергеевич. – М., 2005. – 102 с.
14. Брагин А.И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Брагин Александр Игоревич. – М., 1993. – 28 с.
15. Гончарик И. И. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика/ И. И. Гончарик, Ю.С. Кравченко // Клиническая медицина. - 2001. - Т.79. №4. - С. 40-44.
16. Колотилина А.И. Сравнительная характеристика клинических и фенотипических признаков конъюгационной желтухи новорожденных и синдрома доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Колотилина Анастасия Игоревна. - М., 2015. - 133 с.
17. Meulengracht E. A review of chronic intermittent juvenile jaundice/ E. Meulengracht // The Quarterly Journal of Medicine. – 1947. - Vol.6. – P. 83-97.
18. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. - М. : Вести, 2002. - 315 с.
19. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей./ С.Д. Подымова – 4-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2005. – 768 с.
20. Sanyal A. J. Zakim and Boyer's Hepatology/ Arun J. Sanyal. - 6th edition/ - Saunders, 2011. – 1408 p.
21. Кузнецов А.С. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий/ А.С.Кузнецов, И.Г.Фомина, А.И.Торзиманова, К.А. Оганесян // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. - С.8-13.
22. Maruo Y. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome/ Y. Maruo, S. Nakahara, T.Yanagi et al.// Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. - Vol.31(2). – P. 403-8.
23. Horsfall L.J. Prevalence of Clinically Relevant UGT1A Alleles and Haplotypes in African Populations/ L.J. Horsfall, D. Zeitlyn, A. Tarekegn et al.// Annals of human genetics. – 2011. - Vol. 75(2). – P. 236 – 46.
24. Torres A.K. Genetic susceptibility to Gilbert's syndrome in a valencian population; efficacy of the fasting test/ A.K. Torres, N. Escartín, C. Monzó et al.//Revista Clinica Espanola. – 2017. - Vol. 217(1). – P. 1-6.
25. Monaghan G. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome/ G. Monaghan, M. Ryan, R. Seddon, R. Hume, B. Burchell // Lancet. - 1996. - Vol.347. – P. 578-581.

26. Kohle C. Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1\*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6\*2 and UGT1A7\*3) in Caucasians and Egyptians / C. Kohle, B. Mohrle, P. A. Munzel et al.// *Biochemical Pharmacology*. - 2003. - Vol. 65. – P.1521-27.
27. Balram C. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1\*28 is a common allele in Indians / C. Balram, K. Sabapathy, G. Fei, K. S. Khoo, E. J. Lee// *Pharmacogenetics*. - 2002. - Vol. 12. – P. 81-83.
28. Beutler E. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? / E. Beutler, T. Gelbart, A. Demina // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 1998. - Vol.95. – P. 8170-74.
29. Ando Y. The UGT1A1\*28 allele is relatively rare in a Japanese population / Y. Ando, M. Chida, K. Nakayama, H. Saka, T. Kamataki // *Pharmacogenetics*. - 1998. - Vol. 8. – P. 357-360.
30. Muraca M. Influence of sex and sex steroids on bilirubin-uridinediphosphate glucuronosyltransferase activity of rat liver / M. Muraca, J. Fevery // *Gastroenterology*. – 1984. - Vol. 87. – P. 308.
31. Fauci A.S. *Harrison's Principles of Internal Medicine* / A.S. Fauci, D.L. Kasper, D.L. Longo et al. - 17th ed. - New York: The McGraw-Hill Companies Inc., - 2008.
32. Zucker S.D. Serum bilirubin levels in the US population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer/ S.D. Zucker, P.S. Horn, K.E.Serman// *Hepatology*. – 2004. - Vol. 40. – P.827-35.
33. Strassburg C.P. Variability and function of family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A) / C.P Strassburg, S . Kalthoff, U.Ehmer// *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2008. - Vol.45(6). – P.485-530.
34. Chiddarwar A.S. Genetic Variations in Bilirubin Metabolism Genes and Their Association with Unconjugated Hyperbilirubinemia in Adults/ A.S Chiddarwar , S.Z .D'Silva, R.B. Colah, K. Ghosh, M.B. Mukherjee // *Ann Hum Genet*. – 2017. - Vol.81(1). - P.11-19.
35. Matsui K. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome / K. Matsui, Y. Maruo, H. Sato, Y. Takeuchi // *BMC Gastroenterol*. – 2010. Vol.10. – P.57.
36. Innocenti F. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups/ F. Innocenti, C. Grimsley, S. Das, J. Ramirez et al.// *Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12. – P.725-733.
37. Li Y. Genetic Polymorphisms in the TATA Box and Upstream Phenobarbital-Responsive Enhancer Module of the UGT1A1 Promoter Have Combined Effects on UDP-

- Glucuronosyltransferase 1A1 Transcription Mediated by Constitutive Androstane Receptor, Pregnane X Receptor, or Glucocorticoid Receptor in Human Liver / Y. Li, D. Buckley, S. Wang, C.D. Klaassen, X. Zhong // *Drug Metab Dispos.* – 2009. Vol. 37(9). – P.1978-1986.
38. Kalotychou V. Contribution of G71R mutation to Gilbert's syndrome phenotype in a Greek patient: A case report/ V. Kalotychou, M. Karakosta, R. Tzanetea et al.// *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2011. - Vol. 2(5). - P. 42-45.
39. Chowdhury J.R. Heme and bile pigment metabolism/ J.R.Chowdhury, N.R.Chowdhury, A.W.Wolkoff, J.M. Arias // *The liver biology and patobiology.* 3td ed.- New Jork: Rathen Press. - 1994 – P. 471-504
40. Заболевания печени и желчевыделительной системы: перевод с немецкого / Волфганг Герок, Хуберт Е. Блюм ; под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. - М : МЕДпресс-информ, 2009. - 199 с.
41. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия// В. Дж.Маршалл, С. К.Бангерт; перевод: Вишневская Е. К., Голубев А.,Еропкина Е. М. – М. : Бином, 2014. – 408 с.
42. Billing B.H. Defects in hepatic transport of bilirubin in congenital hyperbilirubinaemia. Ananalysis of plasma bilirubin disappearance curves / B.H Billing, R. Williams, T.G. Richards // *Clin Sci.* – 1964. - Vol.27. – P.245.
43. Goresky C.A. Definition of a conjugation dysfunction in Gilbert's syndrome: studies of the handling of bilirubin loads and of the pattern of bilirubin conjugates secreted in bile / C.A. Goresky, E.R. Gordon, E.A. Shaffer et al.// *Clin Sci Mol Med.* – 1978. - Vol.1. – P.63.
44. Cobelli C. Modeling, identification and parameter estimation of bilirubin kinetics in normal, hemolytic and Gilbert's states / C. Cobelli // *Comput Biomed Res.* – 1975. - Vol. 8. - P.522.
45. Cobelli C. BSP vs bilirubin kinetics in Gilbert's syndrome. In: Okolicsanyl L, ed. Familial hyperbilirubinemia / C. Cobelli, A. Ruggeri, G.Toffolo et al.// New York: Wiley. -1981. – P.121.
46. Lee J.S. Genetic variation in UGT1A1 typical of Gilbert syndrome is associated with unconjugated hyperbilirubinemia in patients receiving tocilizumab / J.S. Lee, J. Wang, M. Martin et al.// *Pharmacogenet Genomics.* – 2011. - Vol.21(7). – P.365-74.
47. Коновалова М. А. Состояние желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / М. А.Коновалова – М., - 1999г
48. Claridge L.C. Gilbert's syndrome [Электронный ресурс] / L.C. Claridge, M.J. Armstrong, C. Booth, P.S. Gill// *BMJ.* - Published 20 April 2011. – Режим доступа: <http://www.bmj.com/archive/online/2011/04-18>
49. Ehmer U. Gilbert syndrome redefined: A complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation/ U. Ehmer, S. Kalthoff, B. Fakundiny, B. Pabst, N. Freiberg, R. Naumann, M. P. Manns, C. P. Strassburg // *Hepatology.* - 2012. – Vol. 55. – P.1912-21.

50. Olsson R. Gilbert's Syndrome – Does it exist? / R. Olsson, Å. Bliding, R. Jagenburg et al.// Acta Med Scand. – 1988. – Vol. 244. - P.485-490.
51. Sieg A. Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern / A. Sieg, A. Stiehl, R. Raedsch, et al.// Clinica Chimica Acta. – 1986. – Vol.154. - P.41-7.
52. Yamamoto K. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II / K. Yamamoto, H. Sato, Y. Fujiyama, Y. Doida, T. Bamba // Biochim Biophys Acta. – 1998. - Vol.1406(3). – P.267-73.
53. Захарова И.Н. Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей / И.Н.Захарова, М.И. Пыков, З.В. Калоева с соавт. // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 101-105.
54. Временные отраслевые стандарты объема медицинской помощи (утверждены приказом минздрава России. Приложение N1 к приказу Минздравмедпрома России от 08.04.1996 г. N 134.
55. Lee J.H. Coexistence of gilbert syndrome and hereditary spherocytosis in a child presenting with extreme jaundice/ J.H Lee, K.R Moon // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. – 2014. - Vol.17(4). – P. 266-269.
56. Horsfall L.J. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study / L.J. Horsfall, I. Nazareth, S.P. Pereira, I. Petersen // J Gastroenterol Hepatol. – 2013. - Vol.28(10). P.1643-7.
57. Рейзис, А. Р. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия: научное издание/ А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, Т. С. Никитина // Доктор.Ру. - 2012. - N 3. - С. 44-45.
58. Ильченко Л.Ю. Синдром Жильбера: клинко-генетическое исследование/ Л.Ю.Ильченко, В.Н. Дроздов, И.С. Шулятьев // Терапевтический архив. – 2006. - №2. – С.48-52.
59. Иванова И.И. Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей/ И.И.Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии: (Вопросы охраны материнства и детства): научно-практический рецензируемый журнал. - 2006. - Том51, N3. - С. 25-29.
60. Соловьева Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта в клинической практике/ Г.А. Соловьева, В.А. Яковенко, Е.Г. Курик//Сучасна Гастроентерологія. - 2009.- № 2(46). – С.88-95.
61. Liu H. The Role of UGT1A1\*28 Mutation in Jaundiced Infants with Hypertrophic Pyloric Stenosis/ H. Liu, S. Dongping, P. R.Bishop, J.Gosche, W. L.May, M. J. Nowicki // Pediatric Research. – 2005. – Vol.58. – С.881-4.

62. Кондрикова Е.В. Врожденный гипертрофический пилоростеноз и затянувшаяся гипербилирубинемия/ Е.В. Кондрикова, О.К. Ботвиньев, И.Н.Разумовская, О.В. Цилинская// Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» - М., 2007. – С.128-129.
63. Подымова С.Д. Пигментные гепатозы. Глава в руководстве по гастроэнтерологии/ Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М., 1995. – Т.2. - С. 126–132.
64. Duseja A. Unconjugated hyperbilirubinemia in nonalcoholic steatohepatitis--is it Gilbert's syndrome?/ A. Duseja, A. Das, R. Das, R.K. Dhiman, Y. Chawla, A. Bhansali // Trop. Gastroenterol. -2005. – Vol.26(3). – P.123-125.
65. Ботвиньева В.В. Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей/ В.В. Ботвиньева, Л.С.Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, Е.Г.Филянская, И.З. Джгаркава // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6.№ 3. – С.7-12.
66. Demirbas T. Right-lobe liver transplant from donors with Gilbert syndrome/ T.Demirbas, T.Piskin, M.Dayangac, O.Yaprak, M. Akyildiz, Y.Tokat, Y.Yuzer //Exp. Clin. Transplant. – 2012. - Vol.10(1). – P.39-42.
67. Kathemann S. Gilbert's syndrome--a frequent cause of unconjugated hyperbilirubinemia in children after orthotopic liver transplantation/ S. Kathemann, E. Lainka, H.A.Baba, P.F.Hoyer, P.Gerner// Pediatr Transplant. – 2012. - Vol.16(2). – P.201-204.
68. Nomura A. Contribution of UGT1A1 variations to chemotherapy-induced unconjugated hyperbilirubinemia in pediatric leukemia patients/ A. Nomura, Y.Maruo, T. Taga, Y.Takeuchi// Pediatr Res.- 2016. - Vol.80(2). – P.252-7.
69. Esteban A. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome/ A.Esteban, M.Pérez-Mateo// Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. – 1999. - Vol. 24(1). - P.9-13.
70. Strassburg C.P. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome/ C.P. Strassburg // Pharmacogenomics. – 2008. - Vol.9(6). – P.703-715.
71. Buch S. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition/ S.Buch, C.Schafmayer, H.Völzke et al.// Gastroenterology. - 2010. - Vol.139(6).- P.1942-1951.
72. Tsezou A. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population/ A.Tsezou, M.Tzetis, E.Giannatou et al.// Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2009. - Vol. 13(1). - P.143-146.
73. Kitsiou-Tzeli S. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children/ S.Kitsiou-Tzeli, E.Kanavakis, M.Tzetis et al. // Haematologica. – 2003. – Vol. 88. – P.1193–1194.

74. Chaouch L. Gilbert syndrome acts as a risk factor of developing gallstone among  $\beta$  hemoglobinopathy Tunisian patients/ L. Chaouch, M. Kalai, D. Chaouachi et al.// Tunis Med. – 2015. Vol. 93(4). – P. 237-41.
75. Radlović N. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculus: case report/ N. Radlović, D. Ristić, R. Brdar// Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. – 2011. - Vol. 139(5-6). – P.386-389
76. Wasmuth H.E. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis/ H.E.Wasmuth, H.Keppeler, U. Herrmann et al.// Hepatology.- 2006. – Vol.43(4). – P.738-741.
77. Attilakos A. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome?/ A. Attilakos, A. Prassouli, G. Hadjigeorgiou et al. // Int. J. Infect. Dis.- 2009.- Vol.13(4). - P.161-164.
78. Lee P. Dual polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: a novel mechanism for hyperserotoninaemia in Gilbert's syndrome mimicking carcinoid syndrome?/ P. Lee, G. Jones, M.J. Seibel// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol.19(4). – P.337-340.
79. Шатихин А.И. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии/ А.И.Шатихин, В.В.Куликовский// Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. - №7(5). С. 303-4.
80. Zucker S. D. Serum Bilirubin levels in the U.S. Population: Effect and Inverse Correlation With Colorectal Cancer/ S. D. Zucker, P. S. Horn, K. E. Sherman// Hepatology. - 2004. - Vol.40(4). – P.827-835.
81. de Vries H.S. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease/ H.S.de Vries, R.H.Te Morsche, K.Jenniskens, W.H.Peters, D.J. de Jong // J. Crohns. Colitis. - 2012. - Vol.6(5). – P.597-602.
82. Эмбриогенез систем органов человека (Учебно-методическое пособие по нормальной анатомии)/ Под ред. П.Г. Пивченко - Минск. - 2007. – 49 с.
83. Bulmer AC. Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: A mechanism for cardiovascular protection/ A.C. Bulmer, J.T. Blanchfield, I. Toth, R.G. Fassett, J.S. Coombes// Atherosclerosis. – 2008. - Vol.199(2). – P.390-6.
84. Gupta N. Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective?/ N. Gupta, T. Singh, R. Chaudhary et al.// World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2016. - Vol. 7(4). – P.469-476.
85. Vitek L. Role of bilirubin in the prevention of cardiovascular diseases and cancer/ L. Vitek// Cas. Lek. Cesk. – 2016. - Vol. 155(2). – P. 10-4.
86. Gürel E. Protective effect of elevated bilirubin levels on cardiovascular disease in patients with Gilbert syndrome/ E.Gürel, M.K.Tigen// Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2015. - Vol. 43(7). – P.591-3.

87. Tapan S. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome/ S. Tapan, N. Karadurmus, T. Dogru et al.// Clin Biochem. – 2011. - Vol.44(4). – P.300-3.
88. Tapan S. Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin levels in Gilbert's syndrome: a link to protection against atherosclerosis?/ S. Tapan, T. Dogru, I. Tasci et al.//Clin Biochem. – 2009. - Vol.42(9). – P.791-5.
89. Yesilova Z. Decreased oxidation susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome/ Z. Yesilova, M. Serdar, C.N. Ercin et al.// J Gastroenterol Hepatol. – 2008. - Vol. 23(10). – P.1556-60.
90. Papez M.J. UGT1A1 promoter genotype is not strongly associated with severity of coronary artery disease/ M.J. Papez, C.J. Civalier, L.B. Thorne, M.L. Gulley// Diagn Mol Pathol.- 2009. - Vol.18(4). – P.226-31.
91. Maeda Y Oxidative stress and chronic inflammation / Y. Maeda, T. Inoguchi// Nihon Rinsho. - 2016. - Vol.74 Suppl 2. – P. 73-6.
92. Yüce S. Evaluation of aortic stiffness in Gilbert syndrome patients: a protective effect of elevated bilirubin levels/ S. Yüce, E. Cüre, Y. Çiçek, M. Cumhuri Cüre, A. Yılmaz, B. Kızılkaya// Turk Kardiyol Dern Ars. - 2015. - Vol.43(7). – P.599-606.
93. Fujii M. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD(P)H oxidase/ M. Fujii, T. Inoguchi, S. Sasaki et al.// Japan. Kidney Int. – 2010. - Vol.78(9). P.905-19.
94. Shapiro S.M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system/ S.M. Shapiro// Pediatr Neurol. – 2003. - Vol.29. – P.410– 421.
95. Wake R. Abnormalities in MRI signal intensity in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia/ R. Wake, T. Miyaoka, K.Tsuchie et al.// Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2009. - Vol.43. – P.1057–1069.
96. Miyaoka T. Schizophrenia and idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome)/ T.Miyaoka// Seishin Shinkeigaku Zasshi. – 2011. - Vol.113(4). – P.361-7.
97. Гордеева Е.А. Разработка подходов к алиментарной коррекции дизметаболических нефропатий у детей: дис. ... канд. мед. Наук: 14.01.08/ Гордеева Елена Анатольевна. – М., 2005. – 124 с.
98. Stojanović V. Hyperbilirubinemia and Intermittent Lower Urinary Tract Dysfunction/ V. Stojanović, T. Vukavić// Indian J Pediatr. - 2011. - Vol.78(6). P.688-92.
99. Расулова Т.Х. Иммунодефицит у больных с гипербилирубинемией по типу синдрома Жильбера/ Т.Х. Расулова. Из сборника тезисов: Иммунодефициты и аллергия. Тезисы докладов всесоюзного симпозиума с международным участием. - М.,1986. - С.80.

100. Vitek L. Association of systemic lupus erythematosus with low serum bilirubin levels/ L. Vitek, L. Muchová, E. Jančová et al.// Scand J Rheumatol. – 2010. - Vol.39(6). - P.480-4.
101. Keshavan P. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration/ P. Keshavan, T.L. Deem, S.J. Schwemberger et al.// J Immunol. – 2005. - Vol.174. – P.3709–18.
102. Kalotychou V. Unusual Gilbert's syndrome genotype in a Greek patient suffering from both Gilbert's syndrome and familial mediterranean fever. A case report/ V. Kalotychou, A. Kanta, Y. Rombos, K. Konstantopoulos// Minerva Pediatr. - 2008. - Vol.60(4). – P.469-72.
103. Saki F. Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia/ F. Saki, F. Hemmati, M. Haghighat// Ann Saudi Med. – 2011. - Vol. 31(2). P.140–144.
104. Maruo Y. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin UGT gene/ Y. Maruo, K. Nishizawa, H Sato, H. Sawa, M. Shimada// Pediatrics. - 2000. - Vol.106. - E59.
105. Mu S.C. Prolonged Hyperbilirubinemia in a Neonate with a Novel Mutation in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 Gene/ S.C. Mu, Y.L. Chen, L.Y. Tsai, Y.L. Shih, E.S. Chen, C.S. Huang// Neonatology. – 2016. - Vol.109(3). – P.235-8.
106. Sarici S.U. Genetic factors in neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus/ S.U. Sarici, M. Saldır// Turk J Pediatr. – 2007. - Vol.49(3). - P245-9.
107. Алтухов Ю.П. Популяционно-генетический подход к проблеме неспецифической биологической устойчивости человеческого организма. Сообщение 1/ Ю.П. Алтухов, О.К.Ботвиньев, О.Л. Курбатова // Генетика. - 1979. - Т.15. № 2. - С. 352-360.
108. Юрьев В.В. Рост и развитие ребенка/ В.В.Юрьев, А.С.Симаходский, Н.Н.Воронович, М.М. Хомич. - СПб.: Питер, 2003. – 272 с.
109. Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS)/ R. Grahame// J Rheumatol. – 2000. - Vol.27. – P.1777 –1779.
110. Панков Д.Д. Научно-образовательный материал к разделу 68.4.6.«Вегетативные дисфункции у детей и подростков» для участковых педиатров, врачей детских дошкольных учреждений и школ города Москвы. «Соматоформные расстройства и вегето-сосудистая дистония у детей и подростков»/ Д.Д.Панков Е.В. Неудахин, И.Г. Морено. – 2010. – 69 с.
111. Ивашкин В.Т. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (пособие для врачей)/ Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. с соавт. - М.: 2001. - 19 с.
112. Maruo Y. A case of anorexia nervosa with hyperbilirubinaemia in a patient homozygous for a mutation in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene/ Y. Maruo , S. Wada , K. Yamamoto , H.

- Sato , T. Yamano , M. Shimada// *Gastroenterology Hepatology European Journal of pediatrics*. – 1999. – Vol.158(7). – P. 547-549.
113. Курилович С.А. Особенности синдрома Жильбера у больных с различными генотипами UGT1A1/С.А.Курилович,Е.Г.Немцова,М.В.Кручинина, В.Н.Максимов// *Экспериментальная и Клиническая гастроэнтерология*. – 2016. - № 9 (133). - С. 32-37.
114. Alaei E. The Association between Prolonged Jaundice and UGT1A1 Gene Polymorphism (G71R) in Gilbert's Syndrome/ E.Alaei, B.Bazrafshan, A.R. Azaminejad, M. Fouladinejad, M.Shahbazi// *J Clin Diagn Res*. – 2016. - Vol.10(11). - GC05-GC08.
115. Chiddarwar A.S. Genetic Variations in Bilirubin Metabolism Genes and Their Association with Unconjugated Hyperbilirubinemia in Adults/ A.S. Chiddarwar, S.Z. D'Silva, R.B. Colah, K.Ghosh, M.B. Mukherjee// *Ann Hum Genet*. – 2017. - Vol. 81(1). – P.11-19.
116. Moyer A.M. Clinical UGT1A1 Genetic Analysis in Pediatric Patients: Experience of a Reference Laboratory/ A.M. Moyer, J.M. Skierka, K.E. Kotzer, M.L. Kluge, J.L. Black, L.M. Baudhuin// *Mol Diagn Ther*. – 2017. - Vol.21 (3). – P. 327-335.
117. Yuan X.Y. Repeated yellowing of the skin and sclera for 2 years/ X.Y. Yuan, X.L. He, H. Zou, R.Y. Zou// *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2017. - Vol.19(1). – P.77-80.
118. Owens D. Population studies on Gilbert's syndrome/ D. Owens, J. Evans// *J Med Genet*. – 1975. - Vol.12. P.152–6.
119. Дедов И.И. Эндокринология. Национальное руководство/ И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1142 с.
120. Mohan M. Pregnancy with Gilbert Syndrome – A Case Report/ M. Mohan, L.Sailaja, P. V.N. Reddy// *J Clin Diagn Res*. – 2014. - Vol. 8(6). - OD01–OD02.
121. Zusterzeel P.L. Gilbert's syndrome is not associated with HELLP syndrome/ P.L. Zusterzeel, R. Morsche, M.T. Raijmakers, W.H. Peters, E.A. Steegers// *BJOG*. – 2001. - Vol.108(9). – P.1003-4.
122. Фогель Ф. Генетика человека/ Ф.Фогель, А.Мотульски. - М.:Мир,1990. - 2т. - 378 с.
123. Mölzer C. Features of an altered AMPK metabolic pathway in Gilbert's Syndrome, and its role in metabolic health [Электронный ресурс]/ C. Mölzer, M. Wallner, C. Kern et al.// *Sci Rep*. – 2016. - Vol. 6. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep30051>
124. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем/ Анохин П.К. - М.:Наука,1980. - 203 с.
125. Kawade N. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature on this activity in the human liver/ N. Kawade, S.Onishi// *Biochem. J*. - 1981. - Vol. 196. - P. 257–260.

126. Захарьян Е.А. Нейроциркуляторная дистония – патология соединительнотканного матрикса?/ Е.А. Захарьян, В.Ф. Кубышкин, В.А. Ионов// Крымский Журнал Экспериментальной и Клинической Медицины. - 2011. - № 2. – С.116-122.
127. Курилович С.А. Вязкоэластические и электрические параметры эритроцитов при синдроме Жильбера/ С.А. Курилович, Е.Г. Немцова, М.В. Кручинина, В.Н. Максимов// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. № 11 (123). – С. 28-33.
128. Kulkarni R. G. Gilbert's syndrome in healthy blood donors what next?/ R. G. Kulkarni, K. B. Lakshmidēvi, V. Ronghe, U. S. Dinesh// Asian J Transfus Sci. – 2016. - Vol. 10(1). – P. 63–66.
129. Online Mendelian Inheritance in Man An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [www.omim.org](http://www.omim.org)
130. Блинова Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый, коагуляционный гемостаз и реологические свойства крови у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Блинова. — Саратов, 1999. — 20 с.
131. Подымова С. Д. Желчевыделительная система у больных с синдромом Жильбера: научное издание / С. Д. Подымова, М. А. Коновалова // 5-й Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство", Москва, 21-25 апр., 1998. - М., 1998. - С. 169.
132. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей/ А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с.

## Приложение

Критерии диагностики исходного вегетативного тонуса [110].

| Диагностические критерии                         | Симпатикотония         | Ваготония                      |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 1. Цвет кожи                                     | Бледная                | склонность к покраснению       |
| 2. Сосудистый рисунок                            | Норма                  | мраморность, цианоз            |
| 3. Сальность                                     | Снижена                | повышена, угревая сыпь         |
| 4. Потоотделение                                 | Уменьшено              | Повышено                       |
| 5. Дермографизм                                  | розовый, белый         | красный, стойкий               |
| 6. Пастозность тканей<br>(склонность к отекам)   | не характерна          | Характерна                     |
| 7. Температура тела                              | Склонность к повышению | склонность к понижению         |
| 8. Зябкость                                      | Отсутствует            | Повышена                       |
| 9. Ознобоподобный гиперкинез                     | Характерен             | не характерно                  |
| 10. Температура при инфекциях                    | Высокая                | субфебрильная                  |
| 11. Переносимость духоты                         | Нормальная             | Плохая                         |
| 12. Масса тела                                   | Снижена                | Повышена                       |
| 13. Аппетит                                      | Повышен                | Снижен                         |
| 14. Жажда                                        | Повышена               | Снижена                        |
| 15. ЧСС                                          | Повышена               | Снижена                        |
| 16. САД                                          | Повышено               | Понижено                       |
| 17. ДАД                                          | Повышено               | Снижено                        |
| 18. Обмороки                                     | Редко                  | Часто                          |
| 19. Кардиалгии                                   | Редко                  | Часто                          |
| 20. Сердцебиение                                 | Часто                  | Редко                          |
| 21. III-й тон на верхушке в положении лежа       | не бывает              | Характерен                     |
| 22. Головокружение, непереносимость транспорта   | не характерно          | Характерно                     |
| 23. Жалобы на чувство нехватки воздуха, «вздохи» | не характерно          | Часто                          |
| 24. Бронхиальная астма                           | не характерна          | Характерна                     |
| 25. Слюноотделение                               | Уменьшено              | Усилено                        |
| 26. Жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе      | не характерно          | Характерно                     |
| 27. Моторика кишечника                           | атонические запоры     | метеоризм, спастические запоры |
| 28. Мочеиспускание                               | Редкое обильное        | частое необильное              |
| 29. Ночной энурез                                | не бывает              | Часто                          |
| 30. Аллергические реакции                        | Редко                  | Часто                          |
| 31. Увеличение л/у, миндалин, аденоиды           | не бывает              | часто                          |
| 32. Боли в ногах по вечерам, ночью               | Редко                  | Часто                          |
| 33. Зрачок                                       | Расширен               | Сужен                          |
| 34. Головные боли                                | Редко                  | Характерны                     |
| 35. Темперамент                                  | Увлекающиеся,          | угнетены, апатичны,            |

|                                          |                                                                               |                                                                |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                          | настроение изменчивое                                                         | склонность к депрессии                                         |
| 36.Физ. активность                       | Повышена по утрам                                                             | Снижена                                                        |
| 37.Психическая активность                | Рассеянность, быстрая отвлекаемость, неспособность сосредотачиваться          | Внимание удовлетворительное                                    |
| 38.Сон                                   | позднее засыпание, раннее пробуждение                                         | глубокий, продолжительный, замедленный переход к бодрствованию |
| 39.Вегетативные пароксизмы               | Чаше подъем АД, тахикардия, озноб, чувство страха, повышение температуры тела | чаще одышка, потливость, понижение АД, боли в животе, тошнота  |
| 40.Синусовая аритмия                     | Не характерна                                                                 | Характерна                                                     |
| 41.Зубец Т в отведениях V <sub>5,6</sub> | Уплотненный, ниже 3 мм                                                        | Нормальный                                                     |
| 42.Амплитуда зубца Р во 2-м отведении    | Выше 3 мм                                                                     | Ниже 2 мм                                                      |
| 43.RQ на ЭКГ                             | Укорочен                                                                      | Удлинен                                                        |
| 44.Интервал ST                           | Смещение ниже изолинии                                                        | Смещение выше изолинии. Синдром ранней реполяризации           |
| 45.Индекс напряжения (КИГ)               | Более 90 усл. ед.                                                             | менее 30 усл. ед.                                              |